

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

43

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre MERCIER

Né le 6 Août 1910, à AUXERRE (Yonne)

**L'anatoxine staphylococcique
et le traitement
des
affections à staphylocoques
(Etude clinique et immunologique)**

TRAVAIL DE L'INSTITUT PASTEUR
(ANNEXE DE GARCHES) ET DE L'HOPITAL PASTEUR

Président : M. ABRAMI, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Pierre MERCIER

Né le 6 Août 1910, à AUXERRE (Yonne)

L'anatoxine staphylococcique
et le traitement
des
affections à staphylocoques
(Etude clinique et immunologique)

TRAVAIL DE L'INSTITUT PASTEUR

(ANNEXE DE GARCHES) ET DE L'HOPITAL PASTEUR

Président : M. ABRAMI, Professeur

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1937

I. — Professeurs

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	DESGREZ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	Robert DEBRE.
Pathologie médicale et générale.....	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	ROUSSY.
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée.....	LAIGNEL.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	LAVASTINE
Clinique médicale	FIESSINGER.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	Maur. VILLARET
Clinique des maladies des enfants.....	LOEPER.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale....	CARNOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Marcel LABBE.
Clinique des maladies du système nerveux.....	CLERC.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEREBOULLET.
Clinique chirurgicale	NOBECOURT.
Clinique ophtalmologique	H. CLAUDE.
Clinique urologique	GOUGEROT.
Clinique d'accouchements	GUILLAIN.
Clinique gynécologique	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	CUNEO.
Clinique thérapeutique médicale	GOSSET.
Clinique oto-rhino-laryngologique	GREGOIRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LENORMANT.
Clinique propédeutique	TERRIEN.
Clinique de la Tuberculose	MARION.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	BRINDEAU.
Cardiologie clinique	COUVELAIRE.
Professeurs sans chaire	JEANNIN.
	MOQUOT.
	OMBREDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	SERGEANT.
	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

AMELINE	Pathologie chirurgicale.	MM.
BARIETY	Pathologie médicale.	DE GAUDART
BENARD Henri	Pathologie médicale.	D'ALLAINES
BERNARD Et.	Pathologie médicale.	DE GENNES ...
BESANÇON (J.)	Hydrologie.	GAYET
BOULIN	Pathologie médicale.	GIROUD
BULLIARD	Histologie.	HAGUENEAU ..
CATHALA	Pathologie médicale.	HALPHEN
CHEVALLIER	Pathologie médicale.	HAZARD
COSTE	Pathologie médicale.	HUGUENIN
DOGNON.....	Physique.	JOANNON
FEY	Urologie.	LABBE Henri ..
FUNK- BRENTANO	Pathologie chirurgicale.	LACOMME
GALLIARD	Parasitologie.	LANTUEJOL ..
GASTINEL	Bactériologie.	LAROCHE Guy.
		LELONG
		Pathologie médicale.
		Pathologie médicale.

MM.		MM.	
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	PIEDELIEVRE .	Médecine légale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.	PORTES	Obstétrique.
LEVY (M ^{lle} J.)..	Pharmacologie.	RENARD (L.) .	Ophtalmologie.
LEVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie	RICHET	Physiologie.
MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.	SANNIE	Chimie biologique.
MOLLAPET	Pathologie médicale.	SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
MOREAU	Pathologie médicale.	TROISIER	Pathologie expérimentale
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.	VIGNES	Obstétrique.
OBERLING	Anatomie pathologique.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
PETIT- DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.		

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LEROUX	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	NEVEU- LEMAIRE ...	Parasitologie.
CHAILLEY- BERT	Physiologie.	PHILIBERT ...	Bactériologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM		MM.	
ALAJOUANINE..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ...	
CHIRAY		HEITZ-BOYER .	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ ...	
VALLÉRY-RADOT (Fasteur).		VELTER	
SEZARY		ECALLE	} Clinique obstétricale.
		GUENIOT	
		LE LORIER	
		LEVY-SOLAL ..	
		METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Stomatologie.
RUPPE	Microbiologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MON BEAU-PERE

A MA FAMILLE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. RAMON

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de très respectueux
attachement et de profonde admiration.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LAFFAILLE

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Qui a toujours été pour nous un
maître et un ami, en gage de profonde
gratitude.

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ABRAMI
Médecin de l'Hôpital Broussais

En témoignage de respectueuse reconnaissance pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS MARTIN

Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

En témoignage de profond respect.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. BOCAGE
Médecin Assistant de l'Hôpital Saint-Louis
Médecin de l'Hôpital Pasteur

En gage de très vive reconnaissance
et de respectueuse amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DARRE
Médecin de l'Hôpital des Enfants-Malades
Médecin de l'Hôpital Pasteur

En reconnaissance de son très précieux enseignement.

A MONSIEUR LE DOCTEUR RENÉ MARTIN
Médecin de l'Hôpital Pasteur

Avec notre profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. LOISEAU
Chef de Service à l'Institut Pasteur

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOLLARET
Médecin des Hôpitaux
Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

A MONSIEUR LE DOCTEUR PH. NAVARRE
Sous-Directeur de l'Institut d'Hygiène
Professeur à l'Ecole de Médecine de Caen

A MONSIEUR LE DOCTEUR RICHOU
Assistant à l'Institut Pasteur

A MONSIEUR RAYMOND VEILLON
De l'Institut Pasteur

A MADemoisELLE LE DOCTEUR LANDOWSKI
Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. PINON

INTRODUCTION

Il y a deux ans à pareille époque nous avons effectué les premières injections d'anatoxine staphylococcique à la consultation de dermatologie, à l'hôpital de l'Institut Pasteur.

Sous la précieuse direction de nos maîtres, le Professeur G. RAMON et le Docteur A. BOCAGE, nous avons été dès le début vivement intéressé par cet agent thérapeutique, qui ouvrait un horizon nouveau dans la lutte contre le staphylocoque.

Nous avons assisté aux premiers essais, et dès l'abord il a été permis d'avoir les plus grands espoirs. Puis nous avons suivi les perfectionnements apportés à la technique de la préparation de la toxine staphylococcique et de son dérivé anatoxique. Les résultats cliniques devinrent extrêmement encourageants et on peut affirmer aujourd'hui sans conteste que la nouvelle anatoxine connaîtra le sort magnifique qui, dans un autre domaine, fut réservé à ses aînées, les anatoxines diphtérique et tétanique.

Nous nous proposons dans ce travail de faire une étude sur l'anastaphylotoxine en considérant d'abord comment s'effectue la préparation. Puis nous envisagerons les résultats cliniques qu'elle apporte dans les staphylococcies « externes », dans l'ostéomyélite et dans les septicémies staphylococciques.

Le dernier chapitre sera consacré à l'étude sérologique des sujets vaccinés, pour terminer par quelques considérations sur le mécanisme de l'immunisation conférée par l'anatoxine staphylococcique.

C'est pour nous un devoir bien agréable, au début de cette étude, d'exprimer à M. le Professeur G. RAMON notre profonde reconnaissance pour l'extrême bienveillance qu'il nous

a toujours témoignée. Nous prions aussi M. le Docteur A. BOCAGE d'accepter nos vifs remerciements pour les conseils qu'il nous a prodigués et qui nous ont permis de mener à bien ce travail. Nous n'oublierons pas M. le Docteur R. RICHOU, de l'Institut Pasteur de Garches, qui nous a accueilli très amicalement dans son laboratoire et qui nous a initié aux méthodes de dosage de l'antitoxine staphylococcique dans le sérum de nos malades avant ou après le traitement anatoxique.

L'anatoxine staphylococcique et le traitement des affections à staphylocoques (Etude clinique et immunologique)

RAPPEL HISTORIQUE

Il y aura bientôt cinquante ans que l'on s'est préoccupé pour la première fois des propriétés des filtrats staphylococciques.

Si, en effet, le merveilleux essor de l'anatoxine diphtérique a suscité, depuis treize ans, des recherches analogues à l'égard du staphylocoque, dès 1891, ARLOING avait signalé la présence d'un poison dans les cultures de staphylocoques.

En 1892, RODET et COURMONT obtinrent également ce poison, qui provoquait une augmentation des phénomènes suppuratifs, plutôt que des lésions véritables.

C'est à deux savants belges, J. DENYS et H. VANDEVELDE, que revient le grand mérite d'avoir démontré avec certitude l'existence d'une toxine staphylococcique, décelable *in vitro* et *in vivo*, filtrable et capable d'entraîner l'apparition d'une antitoxine staphylococcique.

Pour obtenir cette toxine, ils injectaient dans la plèvre une culture de staphylocoques. Dans l'exsudat au point d'injection, il s'élabore, remarquent ces deux auteurs, « une substance hautement délétère pour les leucocytes et à laquelle nous avons donné le nom de *leucocidine*. D'autres cellules paraissent également sensibles à ce poison. Ainsi, nous avons constaté la dégénérescence des cellules éosinophiles après un contact d'une minute avec l'exsudat à leucocidine. Après sept minutes, les hémotoblastes étaient bientôt atteints à leur tour ».

Ils notèrent aussi les altérations des globules rouges et des cellules nerveuses.

Quelques années plus tard, VEILLON, MORAX et ELMASSIAN retrouvèrent le poison dans les filtrats de cultures.

KRAUS, puis NEISSER et WECHSBERG, en 1901, précisèrent le pouvoir hémolytique de ce poison.

En 1914, J. DUMAS étudia les caractères de dix-sept souches de staphylocoques dorés, d'origine humaine et animale. Avec la plupart des échantillons, il réussit à obtenir la production d'une hémolysine en ajoutant à un centimètre cube d'une culture en milieu T, restée cinq jours à l'étuve, un centimètre cube d'une émulsion d'hématies de lapin.

La même année, M. NICOLLE et CÉSARI ont précisé les propriétés de la toxine produite par les souches étudiées par J. DUMAS. Ils ont distingué trois caractères essentiels : pouvoir hémolytique, pouvoir léthal et pouvoir escharotique. En outre, ils constatèrent que le chauffage de la toxine à 55 degrés, durant une demi-heure, lui faisait perdre la majeure partie de son activité.

A diverses reprises, on avait tenté de préparer un sérum antistaphylococcique. Rappelons-nous que la sérothérapie est née de l'expérience dans laquelle Ch. RICHET et HÉRICOURT montrèrent, en 1888, que des lapins traités par des injections de sang provenant de chiens guéris d'une infection à staphylocoques acquièrent une certaine résistance vis-à-vis de ce germe ?

Par la suite, de nombreux expérimentateurs, dont BORREL et BRIDRÉ, M. NICOLLE et CÉSARI, ont étudié la préparation et les propriétés d'un sérum antistaphylococcique, dont l'usage n'est d'ailleurs pas entré dans la pratique.

Mais, ce sont les travaux de BURNET, de Melbourne, et de ses collaborateurs, qui ont ouvert une voie nouvelle aux études sur la toxine staphylococcique et ultérieurement, sur son dérivé anatoxique et son emploi en thérapeutique.

Jusqu'alors, en effet, pouvait-on vraiment considérer comme une toxine le filtrat de cultures de staphylocoques, dont plusieurs centimètres cubes, en injection intra-veineuse,

n'entraînaient la mort des lapins que d'une manière intermittente ?

C'est un accident de la vaccination antidiphtérique d'un groupe de vingt et un enfants au moyen d'un mélange de toxine et d'antitoxine diphtériques qui devait donner à BURNET l'occasion d'étudier le staphylocoque et de mettre en valeur ses propriétés toxigènes. La mort de ces enfants atteints d'une septicémie à staphylocoques survint en 24 heures. N'était-elle pas due avant tout, si l'on considère sa rapidité, à une intoxication par le poison sécrété par les microbes ?

Grâce à un dispositif spécial, BURNET put obtenir une toxine digne de ce nom en cultivant le staphylocoque en gélose semi-liquide dans une atmosphère d'air et de gaz carbonique. Puis, s'inspirant des travaux sur l'anatoxine diphtérique, il prépara une anatoxine staphylococcique et put obtenir ainsi chez le lapin une antitoxine spécifique.

En outre, il observa dans les mélanges de toxine et d'antitoxine staphylococciques, un phénomène de flocculation analogue, selon lui, à celui qui a lieu dans les mélanges de toxine diphtérique et de sérum antidiphtérique (G. RAMON).

L'élan était donné. Dès lors, de nombreux auteurs entreprirent l'étude de la toxine, de l'antitoxine et de l'anatoxine staphylococciques.

CHAPITRE PREMIER

LA TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE SA PREPARATION ET SES PROPRIETES

Pour mériter le nom de toxine, le filtrat de culture staphylococcique doit réunir les trois caractères essentiels mis en valeur en 1914 par M. NICOLLE et CÉSARI : pouvoir hémolytique, pouvoir léthal et pouvoir escharotique. Or, pour obtenir cette toxine, deux facteurs sont indispensables. En premier lieu, il faut utiliser un milieu de culture favorable. N'a-t-on pas à cet égard l'expérience de la toxine diphtérique ? Avec la même souche, mais grâce aux perfectionnements apportés au milieu de culture, la dose minima mortelle est passée de 1/200° à 1/3.000° de centimètre cube.

D'autre part, il est indispensable d'ensemencer le milieu avec une souche toxigène. Les souches de staphylocoques ne possèdent pas toutes cette propriété toxigène et ce fut une cause primordiale d'échecs que de considérer comme toxine tout filtrat staphylococcique.

A) MILIEUX DE CULTURE

De nombreux milieux de culture ont été proposés pour l'obtention de la toxine. Sans parler du milieu naturel que constituait la plèvre pour les expériences initiales de DENYS et VANDEVELDE, nous envisagerons quelques-uns des milieux qui ont été successivement employés. J. DUMAS utilisait le milieu T, composé de peptone Chapoteaut 4 %, sel marin 0,5 %, glucose 0,2 %. L'auteur l'alcalinisait légèrement et

examinait le pouvoir hémolytique après un séjour de cinq jours à l'étuve à 37 degrés (1914).

M. NICOLLE et CÉSARI ensemençaient dans le bouillon Martin glucosé (0,2 %) et filtraient sur bougie Berkefeld après cinq jours d'étuve à 37° (1914).

HANS GROSS a utilisé le bouillon ordinaire, additionné de 1 à 4 % de peptone de Witte.

WALBUM, qui a apporté en 1924 une contribution importante à l'étude des milieux, s'était arrêté à la formule suivante :

Bouillon ordinaire	1.000
Sel	q. habituelle
Peptone de Witte, pour 100	0,5
Phosphate acide de potassium, pour 100	0,2
Sulfate de magnésium, pour 100	0,03

Il a, par ailleurs, insisté sur l'importance du pH du milieu.

A l'heure actuelle, la plupart des expérimentateurs étrangers ont suivi la méthode de BURNET, c'est-à-dire qu'ils ensemencent dans des boîtes de gélose nutritive demi-solide (à 0,6 % de gélose) dans une atmosphère additionnée de Co². Les boîtes sont placées dans les bocalx de Mc Intosh Tildes pour la culture des anaérobies, dont l'air est remplacé par un mélange de Co² à 20 % et d'oxygène à 80 %. Les bocalx sont portés à l'étuve à 37° durant 2 jours. La gélose demi-solide est éliminée et on laisse écouler son liquide à travers des sacs de gaze. Dans certains cas la toxine est concentrée en employant l'acide acétique glacial.

Mais, RAMON et NÉLIS ont préféré adapter à l'obtention de la toxine staphylococcique le milieu préconisé il y a quelques années par l'un d'eux (M. G. RAMON) pour l'élaboration de la toxine diphtérique de valeur antigène élevée.

Ce milieu est ainsi préparé :

A un litre d'eau, on ajoute 10 cc. d'HCl et 225 gr. de panse de porc fraîche, finement hachée. — On porte au bain-marie à 45° durant deux heures. On ajoute alors 325 gr. de viande de veau hachée. On brasse le mélange et on laisse à la température du laboratoire durant 20 heures. On arrête alors la

digestion par chauffage à 100°. On filtre sur étamine, puis on amène au pH 6,8-7,0 au moyen de lessive de soude. On chauffe à nouveau à 100° pendant vingt minutes. On filtre sur papier Joseph. On répartit et on stérilise vingt à vingt-cinq minutes à 100°.

Ce milieu additionné de sucre (glucose 1 gr. ou maltose 2 gr. par litre) estensemencé à l'aide d'une souche sélectionnée. Mais, la transformation en anatoxine de la toxine staphylococcique obtenue au moyen de ce milieu exige, et cela à cause de sa richesse en matières protéiques, l'addition d'une quantité relativement forte de formol 5 à 6 cc. et même davantage par litre de bouillon. Il en résulte un amoindrissement de la valeur antigène de l'anatoxine.

Aussi, à l'heure actuelle, G. RAMON préfère-t-il employer, du moins pour la culture de certaines souches, le bouillon tel qu'il est préparé à l'Institut Pasteur par G. LOISEAU, pour la production de la toxine diphtérique.

Ce bouillon est un mélange de peptone Martin obtenue selon la technique classique, et de macération de viande de veau faite à froid (600 gr. de viande de veau pour un litre d'eau), dans les proportions de 2 parties de peptone pour une partie de liquide de macération. Le mélange est amené à un pH 7,4 puis réparti sous le volume d'un litre dans des ballons à fond plat d'une contenance de deux litres. Le contenu de chaque ballon est alors additionné de 12 gr. de tartrate de sodium. Le milieu est ensuite stérilisé à 105° pendant 45 minutes puisensemencé à l'aide de la souche 72 de Nélis. Dans les ballons mis à l'étuve à 37°, on fait passer un courant d'air et de Co². Le milieu se trouble dès les premières heures ; puis une fine pellicule sèche, discontinue, apparaît à sa surface, qui se désagrège et tombe au bout de 24 à 48 heures au fond du récipient. Après six à sept jours d'étuve, la culture est filtrée.

La valeur antigène de ces filtrats est en général comprise entre 10 et 15 unités. Ce milieu est donc adapté à une production régulière et prompte de la toxine et de l'anatoxine staphylococciques.

G. RAMON, en collaboration avec A. BERTHELOT, a également préconisé un milieu à base de rate de veau, qu'ils avaient employé précédemment pour la production de la toxine tétanique.

Ce milieu est obtenu de la façon suivante :

A un litre d'eau, on ajoute 500 gr. de rate de veau décapsulée et réduite en pulpe. On fait bouillir durant une heure et on passe à travers une chausse. Le liquide est ensuite additionné de peptone pepsique de viande de bœuf à raison de 15 gr. par litre, puis il est ajusté à la température de l'ébullition à pH 7,5 au moyen d'une solution de carbonate de sodium. Après chauffage à 100° pendant 20 minutes, le bouillon est filtré sur papier Laurent. On l'additionne alors d'un sel tampon. A la suite de nombreux essais fait par G. RAMON en collaboration avec A. BERTHELOT et Mlle AMOUREUX, le choix s'est arrêté sur le tartrate de sodium, à raison de 12 gr. par litre. Le milieu ainsi préparé est réparti, sous le volume de 500 cc. dans des matras de Fernbach à fond plat, de 15 centimètres de diamètre, d'une contenance d'un litre, puis il est stérilisé à 110° durant 40 minutes. Ensemencé à l'aide de la souche Wood (staphylocoque blanc très toxigène), et porté à l'étuve à 37°, le milieu, sur lequel on fait passer constamment un mélange d'air et de 25 % de gaz carbonique, se trouble au bout de 5 à 6 heures. Au bout de trois jours apparaît un voile qui s'épaissit, se fragmente et tombe par lambeaux, au fond du matras.

Après une semaine de séjour à l'étuve, la culture est filtrée sur bougie L3.

Ce milieu, ensemencé avec des souches choisies à cet effet, peut fournir des toxines de valeur antigène élevée, titrant 20 et 25 unités.

B) CHOIX DE LA SOUCHE DE STAPHYLOCOQUES

De nombreux auteurs ont insisté sur ce fait que toutes les souches ne donnent pas de toxine et que parmi les souches toxigènes, on constate des variations sensibles.

La souche isolée par BURNET — lors des accidents survenus

à la suite d'une vaccination antidiphthérique, à l'aide de mélanges toxine-antitoxine, à Bundaberg, en Australie, et non pas chez des sujets atteints d'intoxication alimentaire comme le pensent H. BONNET, S. THIEFFRY et Mlle C. MONTEFIORE, — était un staphylocoque blanc.

P. NÉLIS a dû étudier plus de quatre-vingt-dix souches avant d'en obtenir une capable de donner une bonne toxine.

Nous avons, de même, recherché la toxicité de vingt-six souches de provenance humaine ou d'origine animale, sans aucun succès, le pouvoir toxigène de ces souches étant trop faible pour que la toxine ainsi obtenue puisse être utilisée pour la préparation de l'anatoxine.

G. RAMON utilise actuellement deux souches pour la production de la toxine staphylococcique : l'une, la souche Wood, estensemencée sur le milieu à base de rate de veau ; l'autre, souche 72 de Nélis, sur milieu à base de peptone Martin et de macération de viande de veau préparé à l'Institut Pasteur par G. LOISEAU pour la production courante de la toxine diphtérique.

Il est à noter que l'on ne peut intervertir les souches et les milieux, sans constater une diminution de la toxicité des filtrats.

• Caractères de la toxine staphylococcique •

Comme DENYS et VANDEVELDE l'ont signalé les premiers, la toxine possède le pouvoir de « gonfler, puis de lyser » les globules rouges.

Elle lyse également les globules blancs, les hémato blasts et les cellules nerveuses.

D'après GENGOU, ce pouvoir lytique s'exerce également *in vitro* sur les cellules hépatiques, rénales et spléniques.

Cette constatation a amené P. NÉLIS et E. PICARD à étudier, au point de vue anatomo-pathologique, les lésions provoquées par la toxine. Nous empruntons beaucoup à ces auteurs dans les considérations qui vont suivre.

P. NÉLIS et E. PICARD ont utilisé une toxine qui tuait un lapin de 2 kgr. à la dose d'un centimètre cube par injection intra-veineuse.

Les lésions macroscopiques peuvent manquer si la mort survient rapidement.

Mais si quelques heures se sont écoulées entre l'injection de toxine et la mort, ils ont constaté régulièrement une péricardite séreuse, accompagnée quelquefois d'un exsudat péritonéal. Dans certains cas, des suffusions hémorragiques apparaissaient dans le médiastin et à la surface du rein. Enfin, régulièrement, les auteurs ont remarqué l'hémolyse du sang prélevé immédiatement après la mort.

Les lésions microscopiques du foie sont considérables. Le protoplasme des cellules est lysé, alors que le noyau apparaît intact. Les poumons présentent des foyers de congestion. Le péricarde est le siège d'un épaississement fibrineux, mais les lésions du myocarde sont inconstantes.

Les reins sont moins atteints que le foie. Les tubes contournés sont assez régulièrement tuméfiés.

Le thymus, la rate, les ganglions lymphatiques sont le siège de nombreuses suffusions hémorragiques dans les espaces intercellulaires.

Dans tous les organes prélevés, on constate la disparition des globules rouges du sang des veines.

Au point de vue physiologique, P. NÉLIS, en collaboration avec J. J. BOUCKAERT, a observé, après injection de 2 cc. 5 de toxine dans la veine jugulaire, une chute progressive de la pression artérielle au bout de quelques minutes en même temps qu'un ralentissement cardiaque d'origine sinusale. Après un temps très court, le ralentissement fait place à de la fibrillation ventriculaire qui entraîne la mort de l'animal.

La respiration se maintient normale et les mouvements respiratoires persistent quelques instants après l'arrêt du cœur.

Lorsqu'on injecte par la voie veineuse une dose moindre de toxine, la mort ne survient qu'au bout de quelques jours. Elle serait due aussi à des troubles du fonctionnement du foie, du rein et des poumons.

La toxine staphylococcique est capable de provoquer la nécrose des tissus cutanés. NÉLIS a cherché également à mettre en relief son action neurotrope. Le lapin, après injection d'une très petite quantité de toxine, peut survivre. Il présente constamment une paralysie du train postérieur. Le cobaye, injecté dans les mêmes conditions, ne présente aucun symptôme de paralysie. Aussi, doit-on se souvenir de la rapidité et de la fréquence des paralysies du train postérieur chez le lapin et ne pas croire trop vite que la toxine provoque les paralysies.

Divers auteurs ont attribué à certains échantillons de staphylocoques la propriété de coaguler le plasma citraté de lapin (MUCH, KLEINMILCH, GONZENBACH et GRATIA).

H. GROSS a retrouvé cette staphylocoagulase dans les filtrats stériles. Mais GENGOU croit qu'elle est en grande partie retenue par le filtre.

Le problème de l'unicité de la toxine, déjà évoqué par M. NICOLLE et CÉSARI, a été repris par BURNET. Cet auteur a démontré que les diverses propriétés de la toxine vont toujours de pair et il conclut à l'unicité de la toxine.

O. GENGOU a étayé cette théorie par des expériences précises. Une toxine mise en contact avec des globules rouges perd son pouvoir hémolytique, et en même temps son pouvoir toxique.

Cependant, en 1931, Julia PARKER, en collaboration avec A. GUNTHER, arrive à des conclusions opposées. Elles pensent que l'action dermonécrotique, mise en relief par l'une d'elles en 1924, est différente du pouvoir hémolytique. BURKY, plus récemment, va même jusqu'à opposer les pouvoirs hémolytique et toxique. Les filtrats très toxiques seraient peu hémolytiques.

Le problème semble être résolu depuis les recherches de NÉLIS qui lui ont montré que la disparition élective du pouvoir hémolytique d'un filtrat entraînait la disparition du pouvoir nécrotique et inversement. Et avec BURNET et GENGOU, il conclut à l'unicité de la toxine staphylococcique.

Enfin, la propriété essentielle de la toxine staphylococ-

cique, au point de vue thérapeutique, c'est celle qui lui permet d'engendrer l'apparition de l'antitoxine, et par conséquent le développement de l'immunité antistaphylococcique. Les expériences de G. RAMON et R. RICHOU le prouvent parfaitement.

Ces deux auteurs ont pratiqué des instillations répétées de bouillon staphylococcique très toxique dans le sac conjonctival chez le lapin, ils ont réussi à provoquer l'apparition de l'antitoxine dans le sang de l'animal et à assurer aux cellules conjonctivales une résistance certaine contre une nouvelle intoxication.

Que la toxine soit déposée artificiellement sur la conjonctive ou qu'elle soit élaborée naturellement au niveau du foyer d'ostéomyélite ou du furoncle, elle n'en pénètre pas moins dans l'intimité de l'organisme. Elle y détermine l'apparition d'antitoxine grâce au pouvoir antigène dont elle est douée. Ce pouvoir peut être facilement évalué *in vitro*. Nous allons voir comment.

Dosage de la toxine staphylococcique

Trois techniques usuelles permettent de mesurer le pouvoir toxique, en recherchant à la fois, la dose minima hémolytique, la dose minima nécrosante pour le derme du lapin et quelquefois, la dose léthale par injection dans la veine du lapin.

Le pouvoir antigène est évalué à l'aide de deux méthodes employées simultanément.

1° Détermination du pouvoir de combinaison de la toxine staphylococcique pour l'antitoxine spécifique, par la recherche de la dose combinée hémolytique, c'est-à-dire de la dose de toxine, qui additionnée d'une quantité d'antitoxine correspondant à une unité internationale, est encore capable d'hémolyser une goutte de globules rouges de lapin. On peut également rechercher la dose combinée nécrosante, c'est-à-dire la dose de toxine qui, mélangée à un dixième d'unité

antitoxique, provoque dans le derme du lapin une escarre minime, mais caractéristique.

2° On peut apprécier, d'autre part, la valeur floculante de la toxine vis-à-vis de l'antitoxine, en recherchant au moyen d'un sérum étalon, choisi à cet effet, la quantité d'unités antitoxiques qui est nécessaire pour faire apparaître la floculation initiale dans un centimètre cube de filtrat staphylococcique. Cette quantité exprime la valeur antigène de la toxine.

Voici réunis en un tableau quelques exemples de dosage de toxine par G. RAMON et R. RICHOU.

N° de l'échantillon de toxine	Dosage du pouvoir toxique			Dosage du pouvoir antigène		
	Dose hémolytique	Dose minima nécrotique	Dose léthale	Dose combinée hémolytique	Dose combinée escarri-fiante	Unités flocu-lantes
1	1/250 ^e	1/400 ^e		0,4		3
2	1/400 ^e	1/600 ^e		0,25		7
3	1/600 ^e	1/1.000 ^e	1/3 ^e	0,175	0,025	8
4	1/1.000 ^e	1/2.000 ^e		0,15		10
5	1/1.000 ^e	1/2.000 ^e		+0,125-0,15	0,020	11
6	1/1.200 ^e	1/2.500 ^e		0,10		15
7	1/1.200 ^e	1/2.500 ^e	1/10 ^e	+0,075-0,10	0,0125	16
8	1/1.800 ^e	1/2.000 ^e		+0,075-0,10	0,0125	20
9	1/2.000 ^e	1/3.000 ^e	1/15 ^e	+0,05-0,075		25
10	1/2.000 ^e	1/3.000 ^e	1/15 ^e	+0,05-0,075		25
11	1/3.000 ^e	1/3.000 ^e	1/15 ^e	+0,05-0,075	0,010	28
12	1/4.000 ^e	1/3.500 ^e		+0,05-0,075		28

Il est facile de se rendre compte de la concordance très satisfaisante dans l'ensemble des résultats obtenus avec les divers procédés. A un pouvoir hémolytique réduit correspondent régulièrement un pouvoir dermonécrotique et un pouvoir léthal peu intenses.

Certaines erreurs peuvent surgir dans le dosage de la toxine, notamment si l'on considère comme dose minima hé-molytique, la plus petite quantité de toxine qui provoque l'hémolyse partielle. Il est nécessaire, comme G. RAMON, H. BONNET, P. NÉLIS, R. RICHOU et S. THIEFFRY l'ont indiqué, de n'envisager que l'hémolyse totale.

D'autre part, si l'on évalue la dose minima escarri-fiante, il faut s'assurer que le lapin ne possède pas d'antitoxine staphylococcique naturelle. G. RAMON, R. RICHOU et J. DESCA-ZEAUX ont d'ailleurs suffisamment attiré l'attention sur cette cause d'erreur. Elle se retrouve encore, si l'on veut déter-miner la dose léthale.

Il est permis de dire, les nombreux essais de G. RAMON et R. RICHOU le prouvent, que « la méthode de floculation
« associée dans un but de comparaison à la méthode hémolytique, nous permet d'apprécier facilement et avec précision la valeur antigène intrinsèque de la toxine staphylococcique ».

La floculation initiale indique bien la saturation de deux éléments, filtrat et sérum. Le mélange est donc neutre.

Cependant, P. NÉLIS et E. PICARD ont montré que de tels mélanges pouvaient être encore toxiques pour l'animal. NÉLIS pensait qu'il pouvait y avoir une toxine différente de la toxine staphylococcique et il lui a donné le nom de para-toxine.

Des expériences auxquelles se sont livrés G. RAMON et R. RICHOU, il résulte que les réactions sont inconstantes pour un groupe de lapins. S'il existe un poison vrai, pourquoi de nombreux lapins résistent-ils, alors que quelques-uns seulement, succombent après l'injection ?

Mais ne s'agit-il pas plutôt de lapins déjà sensibilisés naturellement, par contact avec le staphylocoque ? Ne constate-t-on pas tous les jours, chez l'homme, à des degrés variables, cette hypersensibilité naturelle vis-à-vis des substances spécifiques contenues dans l'anatoxine diphtérique ou l'anatoxine staphylococcique ?

L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE SON INNOCUITE, SON ACTIVITE IMMUNISANTE MESURE DE CETTE ACTIVITE

L'anatoxine staphylococcique est, rappelons-le, un produit de transformation dérivé de la toxine élaborée dans le milieu de culture, par des semences de staphylocoques sélectionnées à cet effet.

Elle est obtenue d'après le principe général de préparation des anatoxines en soumettant le bouillon staphylococcique, préalablement filtré et privé de tout germe microbien, à l'action simultanée, durant un temps convenable, d'une minime proportion de formol et d'une chaleur modérée.

La quantité de formol à ajouter au bouillon staphylococcique filtré pour transformer son poison en dérivé anatoxique varie avec la richesse du milieu en matériaux d'origine protéique, d'autre part, avec le degré de température auquel on soumet le bouillon formolé.

Ainsi, avec le milieu à base de peptone pepsique de viande de veau dans lequel G. RAMON obtient des toxines diphtériques de valeur antigène élevée, il faut ajouter 5 à 6 cc. de formol et même davantage par litre de bouillon toxique et le séjour à l'étuve à 40° doit être prolongé durant 4 semaines. Il peut en résulter un amoindrissement de la valeur antigène de l'anatoxine.

Aussi, quand G. RAMON a pensé utiliser le milieu peptone Martin, macération de viande de veau, ou le milieu à base de rate de veau, a-t-il pu réduire à 3 cc. 5 ou 4 cc. la quantité de formol à ajouter au bouillon toxique et abaisser à 12 jours le séjour à l'étuve. A ce moment, la transformation de la toxine en anatoxine est complète.

Une fois l'anatoxine obtenue, il est nécessaire d'apprécier ses qualités. Deux sont essentielles : elle doit avoir une innocuité absolue et posséder une certaine valeur antigène.

Pour vérifier l'absence totale de poison microbien, on utilise deux contrôles successifs : le premier, lorsque les toxines formolées sont sorties de l'étuve, le second lors de leur répartition en ampoules. Pour chacun des deux contrôles, deux procédés sont employés simultanément. *In vitro*, la toxine formolée, pure et diluée au $1/3$ et au $1/10^e$, est mise en présence de globules rouges de lapin, afin de vérifier la disparition du pouvoir hémolytique.

In vivo, on injecte des quantités variables de filtrat formolé, 1 cc. et $1/3$ de cc., dans le derme de lapins choisis à cet effet. Aucun œdème, aucune trace de nécrose ne doivent survenir.

Il faut évidemment n'utiliser pour cette dernière épreuve que des lapins sans immunité naturelle vis-à-vis de l'intoxication staphylococcique.

Lors du deuxième contrôle, en tous points semblable au premier, on fait en outre une injection intra-veineuse de 2 cc. de toxine formolée au lapin pour constater la disparition du pouvoir léthal. Ici encore, il est indispensable de se servir de lapins rigoureusement neufs quant à l'immunité antistaphylococcique, sinon des lapins hypersensibilisés pourraient succomber après l'injection, même si l'anatoxine ne renfermait plus de trace de poison.

Ces deux contrôles assurent donc une sécurité absolue. Actuellement, plusieurs centaines de litres ainsi contrôlés par G. RAMON et R. RICHOT ont été employées dans la pratique, ce qui représente plus de cent mille injections, sans qu'aucun accident sérieux ait été signalé, qui puisse être mis sur le compte d'un reste de poison dans l'anatoxine.

Le pouvoir antigène intrinsèque est évalué à l'aide de deux méthodes employées concurremment : détermination du pouvoir de combinaison de l'anatoxine vis-à-vis de l'antitoxine spécifique et appréciation de la valeur floculante en présence de l'antitoxine.

Pour la détermination du pouvoir de combinaison on utilise la technique suivante : dans une série de tubes à hémolyse qui contiennent une quantité d'antitoxine correspondant à 2 unités antitoxiques, on ajoute des doses croissantes : 0,1 cc. — 0,15 cc. — 0,20 cc. — 0,25 cc., etc., de l'anatoxine à doser. On amène le contenu de chaque tube au volume de 2 cc. par addition d'eau physiologique. Après avoir agité on laisse au contact pendant 20 minutes à la température du laboratoire. On ajoute alors dans chaque tube 1 goutte de globules de lapin, lavés trois fois et dilués au 1/3, puis une quantité de toxine légèrement inférieure à la dose combinée hémolytique (0,10 cc. par exemple pour une toxine dont la dose combinée hémolytique est de 0,11 cc.). Après avoir agité de nouveau on met à l'étuve pendant une heure à 37° et on fait la lecture une heure après le retrait de l'étuve. Le pouvoir de combinaison est exprimé en fonction du plus petit volume d'anatoxine qui permet l'hémolyse totale dans le système de mélanges ainsi préparés.

Pour apprécier la valeur flocculante, on ajoute dans des tubes contenant déjà 5 cc. de l'anatoxine dont on cherche la valeur, des quantités variables d'unités antitoxiques (sous forme de dilutions d'un sérum étalon). On agite les mélanges puis on les porte à l'étuve à 45° et on note l'apparition de la flocculation initiale. La quantité d'unités antitoxiques nécessaire pour provoquer la flocculation initiale dans 1 cc. d'anatoxine exprime en unités antigènes la valeur de l'anatoxine.

Il est quelquefois difficile et même impossible de déterminer le pouvoir de combinaison, surtout si la proportion de formol est assez élevée. Au contraire, la flocculation donne des résultats précis et stables. C'est ici encore la méthode de choix.

Il est indispensable d'avoir à sa disposition une anatoxine staphylococcique de valeur antigène relativement élevée, pour être en droit d'attendre des résultats thérapeutiques favorables. Il nous semble qu'il faut insister sur ce point, car, jusqu'à ce jour, aucun auteur étranger, sauf DOLMAN et NELIS, n'a suffisamment appelé l'attention sur les qualités de

l'anatoxine, et n'a fixé le nombre d'unités antigènes que doit posséder l'anastaphylotoxine pour être utilisable dans la pratique courante. Il ne suffit pas d'ajouter une petite quantité de formol à un bouillon de culture staphylococcique, pour obtenir une anatoxine inoffensive et efficace.

D'ailleurs, les réactions très fortes que l'on a observées à l'étranger au cours du traitement anatoxique, ne sont-elles pas dues, pour une part, à un contrôle trop peu rigoureux de l'innocuité du bouillon ?

Et les nombreux échecs qu'ont enregistrés J. KINDEL et J. COSTELLO, CORNBLEET et RATTNER n'ont-ils pas pour cause première l'emploi thérapeutique d'une anatoxine de valeur antigène inconnue, peut-être très faible ?

Enfin, l'expérience de l'anatoxine diphtérique constitue un guide très sûr pour les anatoxines nouvelles. Or, la notion de la valeur antigène intrinsèque de l'anatoxine diphtérique n'a-t-elle pas été un des éléments essentiels du succès de la vaccination anatoxique dans la prophylaxie de la diphtérie ?

CHAPITRE II

APPLICATIONS THERAPEUTIQUES DE L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

C'est seulement en 1933 que commencent les premières tentatives d'utilisation de l'anatoxine staphylococcique dans le traitement des affections staphylococciques. Cette année-là, en effet, DOLMAN de Toronto publie ses premiers résultats, nettement favorables.

La multiplicité des thérapeutiques préconisées jusqu'alors comme moyens de lutte contre le staphylocoque n'est-elle pas la meilleure preuve de leur inefficacité ou de leur infidélité ?

Sans doute, la levure de bière, l'étain, le sulfate de cuivre, les vaccins bactériens, les auto-vaccins pouvaient revendiquer des succès, dans le traitement des staphylococcies cutanées et même, dans l'ostéomyélite ou les septicémies. En 1919, par exemple, R. GRÉGOIRE s'était attaqué à l'ostéomyélite aiguë chez six enfants, qui reçurent des injections d'auto-vaccin et de stock-vaccin. Il obtint un résultat nettement favorable.

Mais, à côté de certains cas heureux, combien d'affections restaient rebelles à toute tentative.

Et voilà que, peut-être, on va disposer non seulement d'un agent curatif qui se révèle d'une efficacité remarquable dès les premiers essais, mais encore si l'on s'en rapporte aux autres anatoxines déjà connues, d'un agent de prophylaxie de premier ordre.

Aussi, un grand nombre d'auteurs s'attachent-ils à appliquer en médecine humaine la vaccinothérapie par l'anatoxine, qui s'était montrée très encourageante chez l'animal.

De 1930 à 1932, BURNET, d'un côté, O. GENGOU, de l'autre, n'avaient-ils pas constaté que les animaux immunisés par l'anatoxine staphylococcique survivaient plus longtemps que les témoins, quand ils subissent une septicémie staphylococcique expérimentale ?

En 1934, J. TRAVASSOS démontre le pouvoir antigène de l'anatoxine sur des lapins et des chevaux. Il applique l'anatoxine staphylococcique en thérapeutique humaine et obtient des résultats excellents dans le traitement de la furonculose, de l'anthrax, de l'ostéomyélite. Il remarque en même temps l'élévation du taux d'antitoxine staphylococcique dans le sérum des sujets guéris.

PARISH, O'MEARA et CLARK démontrent, à leur tour, l'apparition d'antitoxine dans le sérum de lapins immunisés par des injections d'anatoxine staphylococcique (8 cc. au total). Ils injectent du sérum antistaphylococcique à des souris et constatent qu'elles résistent à une suspension de staphylocoques administrés dans le péritoine, alors que les témoins succombent au bout de quelques heures.

Fort de ces différents essais, l'anatoxine pouvait sortir de la période expérimentale pour arriver au stade d'application thérapeutique, en médecine humaine.

NÉLIS et PIÉRARD, J. I. CONNOR et Mc. KIE, PARISH, O'MEARA et CLARK, DOLMAN à nouveau, puis MURRAY ont donné, tour à tour, les conclusions de leurs études. Les résultats obtenus sont tous encourageants.

De leurs publications, nous retiendrons plus particulièrement celle de NÉLIS et PIÉRARD, et celles de DOLMAN et de MURRAY.

NÉLIS et PIÉRARD, en 1934, utilisaient une toxine qui tuait le lapin à la dose de 0 cc. 2 par kilog. d'animal en injection intra-veineuse. Ils la filtraient et la transformaient en dérivé anatoxique par adjonction de 5 cc. de formol par litre de filtrat et par un séjour de plusieurs jours à l'étuve à 37°.

L'anastaphylotoxine était utilisée pour le traitement de la furonculose, aux doses de 1/4 à 1 cc., tous les trois ou quatre jours. La plupart de leurs 26 malades ont été heureuse-

ment influencés. L'action favorable se traduit après quelques injections par une diminution du volume des nouveaux éléments et une évolution plus rapide. Ils notaient, malgré le recul insuffisant qu'ils avaient pour donner un jugement définitif sur la valeur réelle de l'anatoxine, que l'action curative paraissait se prolonger. Ils n'eurent que deux échecs complets.

Les réactions générales dues au traitement étaient peu importantes : lassitude légère, somnolence, température discrète. Les réactions locales consistaient en un placard d'érythème, douloureux, atteignant les dimensions d'une paume de main.

En juillet 1935, P. NÉLIS a publié de nouveaux résultats. Il préparait une toxine de pouvoir antigène élevé en utilisant le bouillon de G. RAMON, à base de peptone pepsique de viande de veau. Il a traité, par le dérivé formolé et chauffé de cette toxine, 80 sujets atteints de furonculose ou d'anthrax, en injectant deux fois par semaine des doses croissantes, de 0 cc. 2 à 1 cc., durant cinq semaines, soit au total, 5 à 5 cc. 5 d'anatoxine, en une dizaine d'injections.

Il obtint 61 guérisons complètes, 9 améliorations, 8 échecs et 2 résultats incomplets.

En 1935, DOLMAN a donné dans *The Lancet* un remarquable mémoire où il a consigné ses nouveaux résultats :

Il additionnait la toxine de 0,1 à 0,15 % de formol et la mettait 14 jours à l'étuve à 37°.

Le traitement de la furonculose comportait des injections de 0,1, 0,15, 0,2 ; 0,25 ; 0,3 ; 0,4 et 0,5 cc. d'anatoxine à des intervalles de 5 à 7 jours.

Une amélioration se montrait dès la deuxième injection, mais il fallait au moins six injections pour amener la guérison.

En même temps, l'anatoxine entraînait l'élévation du taux de l'antitoxine staphylococcique dans le sérum des sujets traités.

L'ostéomyélite, tant chez l'enfant que chez l'adulte, était le plus souvent influencée favorablement. L'antitoxine, déjà

élevée au-dessus du taux normal avant la vaccination, montait jusqu'à 50 et 60 unités, mais tombait rapidement.

L'acné pustuleuse, l'anthrax, le sycosis bénéficiaient notablement du traitement anatoxique.

En résumé, l'anatoxine staphylococcique, dont l'activité a été rigoureusement contrôlée, fut utile dans le traitement de 306 cas sévères. L'auteur a établi le parallélisme presque toujours rigoureux qui existe entre l'immunité clinique et le titre d'antitoxine du sérum.

Dans la même publication et à la même date, MURRAY arrivait aux mêmes conclusions que DOLMAN. Il notait également les résultats brillants qu'il avait obtenus tant chez l'homme que chez l'animal, grâce au traitement anatoxique. Les réactions, locales ou générales, étaient discrètes.

MURRAY a constaté, en même temps que DOLMAN, qu'il y a un rapport certain entre l'amélioration clinique et le titre d'antitoxine.

Mais si plusieurs auteurs ont manifesté de l'enthousiasme pour la nouvelle anatoxine, et son emploi dans la thérapeutique des staphylococcies, certaines tentatives faites à l'étranger ont semblé, à première vue, décourageantes.

J. KINDEL et COSTELLO entreprirent une étude clinique de l'action de l'anatoxine, après la première note de DOLMAN.

Sur 42 sujets atteints de dermatoses staphylococciques (acné, sycosis, furoncles), 8 ont montré une amélioration légère et 34, aucune amélioration. Les auteurs ont constaté des réactions violentes au cours du traitement.

Après eux, CORNBLEET et RATTNER ont traité par l'anatoxine staphylococcique 20 sujets atteints d'acné et de sycosis. Aucune amélioration ne fut constatée.

Remarquons, dès maintenant, la sélection peut-être défectueuse des malades traités par ces auteurs : sur 28 sujets étudiés par KINDEL et COSTELLO, 22 étaient atteints d'acné. Sur 29 traités par CORNBLEET et RATTNER, 20 présentaient de l'acné. Or, l'acné n'est probablement pas une affection purement staphylococcique.

D'autre part, les auteurs n'ont donné aucun renseignement

sur le mode de préparation de la toxine et de l'anatoxine. Les filtrats toxiques étaient, semble-t-il, très peu actifs. La détoxification fut sans doute défectueuse, si l'on tient compte des réactions très importantes des malades en traitement. Aucun essai sur l'animal ne fut entrepris, le pouvoir antigène de l'anatoxine ne fut pas évalué.

Ces constatations nous amènent à revenir sur les conditions du succès dans le traitement ou la prophylaxie par les anatoxines.

G. RAMON a, depuis la découverte de l'anatoxine diphtérique, fréquemment et longuement insisté sur l'intérêt primordial qu'il y avait à apprécier les qualités des anatoxines : leur innocuité et leur pouvoir antigène élevé.

Il faut convenir que les auteurs, qui ont publié de nombreux échecs dans le traitement des staphylococcies par l'anatoxine spécifique, semblent n'avoir pas tenu compte suffisamment de la valeur de leur anatoxine.

Essais personnels

C'est au mois de décembre 1934 que nous avons commencé à employer l'anatoxine staphylococcique, sous la direction de nos Maîtres, le Professeur G. RAMON et le Docteur A. BO-CAGE, chez les malades de la consultation de dermatologie à l'Institut Pasteur.

La majorité des consultants était à ce moment et reste essentiellement formée de malades atteints de staphylococcies, le plus souvent rebelles à tout traitement et, pour cette raison, envoyés à l'Institut Pasteur par leur médecin traitant. Jusqu'en 1934, nous utilisions volontiers deux thérapeutiques : le sulfate de cuivre et les vaccins microbiens — quelquefois en les associant. Les résultats obtenus étaient extrêmement variables : tantôt, d'incontestables succès, tantôt des récurrences et, souvent, des échecs complets.

Aussi, fûmes-nous incité à entreprendre des essais de traitement avec l'anatoxine staphylococcique, sur des malades en

quelque sorte sélectionnés, puisque la plupart d'entre eux ne tiraient aucun bénéfice durable des traitements couramment appliqués.

Dès l'abord, nous avons cherché à vérifier l'innocuité de l'anatoxine pour l'homme, en étudiant les réactions des malades à de très faibles doses.

Nous nous souvenions, en effet, que l'anatoxine diphtérique, qui se montre parfaitement atoxique pour l'animal d'expériences, peut provoquer des réactions locales et générales chez des sujets en état d'allergie spécifique en particulier chez les convalescents de diphtérie.

Nous sommes parti d'une dilution préalablement chauffée à 100°, au bain-marie, durant cinq minutes. Puis, nous nous sommes servi de l'anatoxine non chauffée et de moins en moins diluée. Les premières injections, faites dans le derme, à la face externe du bras, n'ont jamais donné de réactions locales, ni générales.

Fort de ces indications, nous avons commencé ensuite des injections sous-cutanées d'anatoxine diluée au 1/10°, puis au 1/5° de cc., dans la fosse sus-épineuse, à doses progressives de 1/2 à 2 cc., à raison d'une injection par semaine.

A partir du mois de mars 1935, l'anatoxine fut injectée pure aux doses d'un demi, un et deux centimètres cubes, dans la fosse sus-épineuse, à raison d'une par semaine.

Nous avons surtout en vue le traitement de staphylococcies externes telles que furonculose, onyxis, ecthyma, hidrosadénite, sycosis, acné pustuleuse. En général, les trois injections ont suffi pour atteindre le résultat cherché. Mais, parfois, lorsqu'il s'agissait d'infections invétérées, il a fallu faire une ou plusieurs injections supplémentaires, de 2 cc., pour obtenir la guérison.

Dans certains cas, nous nous trouvions en présence de sujets chez qui nous redoutions des phénomènes par trop accusés d'hypersensibilité spécifique, il nous a paru indiqué de réduire à 1/4 ou même à 1/10° de centicube le volume de la première injection. Cette injection, d'une faible dose d'anatoxine, renseigne sur le degré d'hypersensibilité du su-

jet, elle prépare l'organisme à l'action stimulante de la deuxième injection, faite sous le volume d'un quart de centicube. Tous les traitements ont été précédés d'une recherche préalable d'albumine et de sucre dans l'urine du malade et nous avons résolument écarté les albuminuriques.

Posologie

A l'heure présente, après avoir traité plus de mille malades, sous le contrôle de G. RAMON et A. BOCAGE, nous avons adopté les doses suivantes d'une anatoxine qui titre au minimum dix unités au centimètre cube.

Première injection	1/4 de cc.
Deuxième injection	1/2 cc.
Troisième injection	1 cc.
Quatrième injection	2 cc.

Les injections ont été réduites de moitié, chez les enfants de moins de cinq ans. Chez des nourrissons, à partir de six mois, nous avons injecté le quart des doses de l'adulte, sans observer de fortes réactions.

Les injections ont été faites dans le tissu sous-cutané, de préférence au niveau de la fosse sus-épineuse ou encore au-dessous de l'aisselle sur les dernières côtes, point où la gêne consécutive à la réaction locale possible est minima en raison de l'absence de muscles, d'une part, et, d'autre part, de la laxité des vêtements à ce niveau.

INTERVALLES. — Normalement, les injections ont été espacées d'une semaine. On peut d'ailleurs, sans inconvénients, les espacer de dix à quinze jours, et même, pour renforcer une immunité fléchissante, avons-nous fait des réinjections à longue échéance. Nous verrons plus loin que, d'après les essais réalisés récemment avec G. RAMON, A. BOCAGE et R. RICHOU, en liaison avec GERNEZ, l'intervalle optimum paraît être de 4 à 5 jours.

Suites habituelles des injections d'anatoxine staphylococcique

Réactions au cours du traitement

La plupart de nos malades ont fort bien supporté les injections d'anatoxine diluée ou pure.

Localement, l'anatoxine staphylococcique, comme les autres anatoxines d'ailleurs, entraîne dans les quelques minutes qui suivent l'injection une sensation de cuisson, qui est due à ce que le bouillon anatoxique n'est pas isotonique et contient aussi quelques traces d'aldéhyde formique non combiné.

Les réactions locales qui peuvent apparaître ultérieurement sont réduites le plus souvent à un placard rouge de faibles dimensions, disparaissant rapidement. Quelquefois, c'est une véritable nappe d'érythème que l'on observe avec, dans certains cas, une petite adénopathie transitoire. Nous n'avons jamais observé, jusqu'ici, les blocs pseudo-phlegmoneux signalés à la suite de l'administration de certains vaccins.

Les nombreux praticiens qui ont bien voulu adresser au Professeur G. RAMON les résultats de leurs essais personnels, et les auteurs étrangers, s'accordent dans leurs observations. Comme nous, ils constatent, dans les heures qui suivent l'injection, l'apparition d'une zone d'érythème, de diamètre variable, jusqu'à la dimension d'une paume de main. Elle s'efface en général en 24 heures.

La douleur, vive dans les minutes qui suivent l'injection, s'atténue, disparaît en dix à douze heures.

Les réactions focales sont souvent nulles, à peine apparentes cliniquement. Elles se traduisent parfois par une légère congestion transitoire des lésions, dont l'évolution est accélérée. Tel furoncle torpide, dont le bourbillon ne s'était pas constitué en dix à quinze jours, se ramollit brusquement et se vide en quarante-huit heures. Les éléments plus jeunes s'affaissent sur place. On nous a montré chez un sujet atteint

d'ostéomyélite une réaction focale violente au niveau d'une fistule jusque-là torpide.

Les réactions générales sont des plus variables. Dans certains cas, elles sont complètement absentes. Souvent apparaît une légère élévation thermique sans frisson avec courbature passagère. Plus rarement il existe un mouvement fébrile marqué, température montant brusquement en clocher, atteignant ou dépassant 39° pendant 24 heures, céphalée, malaise.

Il est exceptionnel qu'on observe d'autres troubles. Nous y reviendrons plus loin.

Dans l'ensemble le traitement est parfaitement supporté et l'état général du malade est peu touché par l'anatoxithérapie. Si certains sujets se sentent fatigués au cours du traitement, d'autres se trouvent au contraire transformés par les injections : « Ils se sentent revivre maintenant », suivant l'expression de l'un d'eux.

A noter qu'on n'a jamais vu jusqu'ici d'urticaire ni d'érythème et que la numération globulaire faite chez un grand nombre de malades ne nous a jamais montré d'altérations importantes de la formule sanguine, à part une légère leucocytose.

Les cliniciens qui ont effectué dans leur clientèle des essais de traitement à l'anatoxine sont d'accord avec nous pour noter la discrétion des réactions.

Si l'on veut bien considérer le nombre considérable des injections d'anatoxine faites en France à l'heure actuelle (une centaine de mille), il faut conclure que les réactions sont toujours peu importantes, quel que soit l'âge ou le sexe du malade. L'anatoxine est un traitement inoffensif. Nous allons essayer maintenant de montrer sa haute valeur thérapeutique.

EFFETS DU TRAITEMENT DES STAPHYLOCOCCIES EXTERNES PAR L'ANATOXINE STAPHYLOCOCCIQUE

Nous passerons d'abord en revue nos résultats personnels et nous les confronterons ensuite avec les observations d'autres expérimentateurs et cliniciens.

Furonculose

Evolution du furoncle et de l'anthrax sous l'influence de l'anatoxithérapie

Le furoncle traité par l'anatoxine staphylococcique à *son début* reste le plus souvent à l'état de saillie rouge acuminée ; les symptômes inflammatoires restent localisés puis régressent en un jour ou deux, en même temps que les signes subjectifs s'atténuent ; la douleur se calme, le malade retrouve son sommeil. La température générale ne s'élève pas. Le furoncle ne suppure pas, et disparaît en trois à cinq jours.

Si le furoncle est arrivé à *maturité*, c'est-à-dire si on commence à voir par transparence à son sommet le point jaune sphacélique, le traitement anatoxique active et augmente la suppuration. Le bourbillon, formé de débris de cellules nécrosées, de leucocytes et de la colonie compacte de staphylocoques qui lui a donné naissance, tend à s'éliminer en un temps très court, en un à deux jours. Le bourbillon éliminé laisse une cavité qui mettra quelques jours à se combler pendant que l'inflammation voisine s'éteindra. Les symptômes douloureux cessent à l'ouverture du furoncle.

L'évolution totale de chaque furoncle est considérablement raccourcie.

Le plus souvent, dès la troisième semaine il n'apparaît plus aucun élément nouveau. La poussée de furunculose est terminée.

Chez certains malades que l'anatoxithérapie ne guérit pas dès la première semaine on assiste à une transformation de l'évolution du furoncle : au lieu de donner naissance à des bourbillons durs, difficiles à éliminer, il forme des abcès fluctuants à pus fluide, qui se fistulisent rapidement.

Nous avons traité par l'anatoxine staphylococcique des malades atteints d'anthrax volumineux du type même qui imposait jusqu'à aujourd'hui une intervention chirurgicale.

Sous l'influence du traitement, et parfois dès la première injection, nous avons vu l'anthrax se ramollir ; le pus devient plus fluide et les signes généraux s'atténuent peu à peu.

La deuxième injection entraînait souvent l'évacuation complète du pus et la cicatrisation commençait. Ainsi, l'évolution de l'anthrax était-elle beaucoup plus rapide, il cessait de s'étendre et se résorbait en un très court délai.

Pour illustrer l'action de l'anatoxine staphylococcique, nous allons passer en revue quelques observations qui nous permettront de suivre l'évolution de la furunculose, sous l'influence du traitement.

OBSERVATION N° 1

Mme D..., âgée de 32 ans, fait une poussée de furoncles en décembre 1934. Après une série de vaccins bactériens survient une accalmie de trois semaines. Puis une deuxième poussée surgit. Il en est ainsi jusqu'en juin 1935, moment où elle vient nous consulter. Elle nous montre alors 3 furoncles de la nuque. Par ailleurs, son état général est excellent, ses urines ne renferment ni sucre, ni albumine. La malade reçoit 3 injections d'anatoxine staphylococcique, à une semaine d'intervalle. Dès la première, les bourbillons s'éliminent. Au cours de la série, quelques petits furoncles apparaissent encore, mais ils suppurent très peu et ils ne font plus de bourbillons. Actuellement, quinze mois après son traitement, elle n'a pas eu de récurrence.

OBSERVATION N° 2

Sœur C... vient nous consulter, en juillet 1935, pour des furoncles très douloureux du conduit auditif externe, dont elle souffre depuis un mois. Antérieurement, elle a eu plusieurs anthrax. Rien à signaler dans son état général ; les urines sont normales. La guérison est complète dès après la deuxième injection.

OBSERVATION N° 3

M. M..., âgé de 50 ans, souffre presque tous les mois de furonculose généralisée. Son état de santé est assez bon, sa tension artérielle est à 17-12, sa glycémie à 1 gr. 10, son urée sanguine est normale. Des traitements antérieurs variés ont été sans efficacité : levure de bière, étain, sulfate de cuivre, vaccins bactériens en plusieurs séries de 18 injections. Ce malade est mis en traitement par l'anastaphylotoxine le 30 juin 1935. Il vient de nous écrire qu'il n'a eu aucune récurrence.

OBSERVATION N° 4

M. G..., âgé de 25 ans, est atteint d'orgelets presque en permanence depuis un an. Divers traitements ont échoué, notamment la levure de bière et l'étain. Urines normales et état général excellent. Il a reçu trois injections d'anatoxine staphylococcique qui ont entraîné la disparition complète des orgelets depuis le 17 juin dernier.

OBSERVATION N° 5

Amia... Maurice, âgé de 36 ans, vient à la consultation de l'Hôpital Pasteur en août 1936, porteur de onze furoncles qui siègent à l'avant-bras, au bras, sur la nuque. Un fait est à noter : il manipule, depuis quinze ans, des caractères d'imprimerie en plomb et en étain, et les premiers furoncles apparurent au début de son travail.

On nous permettra, en passant, d'attacher une confiance médiocre en la valeur thérapeutique de l'étain pour traiter la furonculose, puisque nous voyons le malade, en contact quotidien

avec ce métal, présenter des poussées de furonculose presque permanentes. Nous avons déjà pu faire une constatation analogue chez un autre sujet.

Le malade qui fait l'objet de la présente observation avait été soumis, depuis plusieurs années, à des traitements fréquents et variés : étain, sulfate de cuivre, vaccins, pommades — sans résultat heureux. Son état général est excellent. Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

Nous lui avons alors conseillé de suivre le traitement anatoxique. Dès la deuxième injection, faite le 25 août dernier, il a vu disparaître complètement la furonculose. Nous l'avons revu tout récemment, en octobre 1936, parfaitement guéri.

OBSERVATION N° 6

Mme Suzanne P..., âgée de 27 ans, fait en août 1935 une poussée de furonculose. Le 4 septembre, survient un volumineux anthrax de la nuque qu'on incise sous anesthésie générale.

Dans les mois qui suivent, d'autres furoncles apparaissent, malgré des traitements divers. Au contraire, il semble que le staphylocoque soit devenu plus pathogène encore, car c'est une véritable « explosion » d'anthrax et de furoncles qui criblent le visage et le dos. L'état général devient médiocre. La malade est très asthénique, elle perd 7 kilogrammes.

Le 17 mars 1936, elle reçoit sa première injection d'anatoxine et *immédiatement* la furonculose rétrocede. On lui a terminé ses quatre injections et, dès lors, aucune nouvelle manifestation staphylococcique ne s'est produite.

OBSERVATION N° 7

M. Jean M..., âgé de 26 ans, vient nous consulter en janvier 1936 pour une furonculose qui remonte à trois ans. Il fait une poussée saisonnière, surtout au printemps et en automne.

Il est syphilitique.

Les urines sont normales — ni sucre, ni albumine. — Traité par quatre injections d'anatoxine staphylococcique, qu'il a parfaitement supportées, il guérit complètement.

Nous avons recherché, chez ce malade comme chez treize autres, si le traitement anatoxique pouvait modifier les réactions de la syphilis. Toutes nos constatations ont été négatives.

OBSERVATION N° 8

Mme H. Chedhomm..., âgée de 41 ans, couturière, a présenté en juillet 1935, une première poussée de furonculose, puis en septembre, elle eut un anthrax — puis un panaris. Elle vient nous consulter en décembre 1935 et nous lui prescrivons le traitement anatoxique.

Son état général est assez bon. Les urines sont normales.

A la troisième injection, les furoncles disparaissent. Depuis lors, quelques petits furoncles surgissent, mais ils se sont résorbés rapidement, sans constituer de bourbillon.

Dès le mois de février 1936, la malade n'eut aucune autre atteinte de furonculose.

OBSERVATION N° 9

M. G..., âgé de 61 ans, nous consulte en avril 1936 pour une furonculose rebelle à tout traitement depuis dix ans.

La furonculose est à l'état endémique, la plus longue accalmie observée entre deux poussées de furonculose n'excédant pas deux mois.

Il a reçu en avril et en mai 1936, quatre injections d'anatoxine qu'il a supportées fort bien, malgré son état asthmatique — et il fut guéri complètement. Revu en octobre 1936, il n'a jamais refait un seul furoncle.

OBSERVATION N° 10

M. Jean-Jacques R..., âgé de 47 ans, est diabétique et syphilitique ancien — sa glycémie est à 2 gr. 50. Il a déjà présenté plusieurs poussées de furonculose généralisée et il vient nous consulter en mars 1936, porteur d'un volumineux anthrax de la nuque, large comme une paume de main, dur, extrêmement douloureux.

Il reçut, le 17 mars 1936, une injection d'un demi-cc. d'anatoxine staphylococcique. Trois jours après, l'anthrax était ramolli, un pus fluide s'en échappait par six orifices.

Six jours plus tard, l'anthrax était vidé complètement et cicatrisé.

Statistiques générales

Voilà donc une nouvelle observation entièrement favorable au traitement analoxique, car cet anthrax était de ceux que les chirurgiens incisent largement.

Comme il est facile de le constater en lisant les tableaux qui vont suivre et les observations, l'anatoxine staphylococcique est un agent curatif de premier ordre et nulle autre thérapeutique ne peut se prévaloir d'un tel succès.

Nous allons exposer maintenant nos statistiques générales qui s'appuient sur deux ans d'essais de traitement analoxique. Le nombre des sujets et le recul indispensable dont nous disposons à l'heure actuelle permettront de se faire une conception exacte de la valeur de l'anatoxithérapie chez l'homme.

Nous avons soigné, depuis le mois de décembre 1934, plus de six cents malades atteints de furonculose, à la consultation de l'Hôpital Pasteur. Tous ont été traités à l'aide d'anatoxine staphylococcique soit diluée au début de nos essais, soit pure à partir de mars 1935.

Certains sujets souffraient de furonculose depuis plusieurs années, d'autres étaient infectés depuis peu de temps.

Aussi avons-nous classé les malades en trois catégories :

1° Furonculoses invétérées (durant depuis plus de 2 ans) ;

2° Furonculoses chroniques simples (datant de 3 mois à 2 ans) ;

3° Furonculoses accidentelles (datant de moins de 3 mois).

Premiers essais. — Au cours de nos premiers essais, de décembre 1934 au mois de mai 1935, nous avons traité 42 malades du premier groupe. Sur ce nombre, 37 furent guéris complètement.

Sur les 22 cas de furonculose chronique simple, nous n'avons eu aucun échec.

Enfin, tous les malades du troisième groupe, au nombre de 17, furent également guéris.

Presque tous les consultants, surtout ceux du premier

groupe, avaient été soumis auparavant à des traitements variés : vaccins microbiens, bactériophage, levure de bière, étain, sulfate de cuivre, et cela sans résultats appréciables.

Pour illustrer les résultats que nous avons obtenus, nous avons groupé en deux tableaux des observations prises au hasard.

FURONCULOSES TRAITÉES PAR L'ANATOXINE DILUÉE
(jusqu'en mars 1935)

Numéros des obser- vations	Age du malade en années	Caractères de l'affection	Nombre d'inject- tions	Quantité d'anatoxine reçue en cc.	Résultats
1	49	Date de 2 ans.	10	12 au 1/10	Guérison.
2	53	Remonte à 8 ans.	10	12 au 1/10	Guérison.
3	50	Date de 3 ans. Traitée sans succès par vaccin microbien.	12	15 au 1/5	Guérison.
4	42	Furunculose dep. 7 ans.	8	10 au 1/10	Guérison.
5	39	Date de 3 ans. Localisée au nez.	8	10 au 1/10	Guérison.
6	37	Date de 2 ans. Accalmie d'un mois.	6	8 au 1/5	Guérison.
7	68	Date de 5 ans.	16	— 8 au 1/50 + 9 1/5 + 2 pure.	Une récidence.
8	45	Date de 2 ans.	15	— 8 au 1/50 + 9 1/5 + 2 pure	Une récidence.
9	38	Date d'un an.	7	8 au 1/50 + 2 pure.	Une récidence.
10	60	A répétition dep. 7 ans.	12	15 au 1/5	Une récidence.

Dans un deuxième tableau, nous avons consigné les résultats obtenus grâce à l'emploi de l'anatoxine pure de mars à mai 1935.

II. — FURONCULOSES TRAITÉES PAR L'ANATOXINE PURE (de mars à mai 1935)

Numéros des obser- vations	Age du malade en années	Caractères de l'affection	Nombre d'injec- tions	Quantité d'anatoxine reçue	Résultats
1	42	Date d'un an traité sans succès par vaccin microbien.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
2	48	Date de 8 mois.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
3	40	Date de 3 ans.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
4	5	Date de 15 mois.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
5	26	Date de 6 mois.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
6	48	Remonte à 1 an.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
7	18	Récidive depuis 1 an.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
8	39	Date de 3 ans.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
9	29	Date de 2 ans.	3	3 1/2 pure.	Guérison.
10	46	Date de 2 ans.	3	3 1/2 pure.	Guérison.

La comparaison de ces deux tableaux montre que nous avons pu réaliser un gain très appréciable en employant des doses relativement fortes d'anatoxine staphylococcique non diluée : diminution du nombre des interventions, réduction des difficultés de traitement, et cela sans que les réactions locales ou générales des malades soient plus violentes. Dans ces conditions, la guérison de la poussée de furonculose survient en général peu après la deuxième injection ; le plus souvent, elle est complète après la troisième injection.

Nous avons terminé au mois de mai 1935 la première étape de nos essais et en publiant nos résultats un mois après, G. RAMON, A. BOCAGE, R. RICHOU et nous-même disions : « Nous avons suivi, en somme, les mêmes principes qui ont

présidé à l'établissement de la méthode de vaccination par l'anatoxine diphtérique. Conformément à ces mêmes principes qui ont, en outre, guidé les perfectionnements successifs apportés à cette étude, nous poursuivons actuellement au laboratoire l'obtention d'anatoxines staphylococciques de valeur antigène élevée qui nous permettront sans doute d'améliorer les conditions pratiques du traitement anatoxique des staphylococcies, tout en accroissant encore l'efficacité déjà certaine de ce mode de traitement ».

Nous nous fixions aussi une ligne de conduite pour continuer nos essais de traitement par l'anatoxine staphylococcique ; c'est elle qui a guidé notre étude depuis le mois de juin 1935 jusqu'à aujourd'hui.

ESSAIS ULTÉRIEURS. — Durant cette période, plus de cinq cents malades atteints de furonculose ont fait, de notre part, l'objet d'une observation complète et prolongée.

La plupart d'entre eux étaient rebelles à tout traitement couramment employé et souffraient de furonculose depuis plusieurs années.

Rappelons ici qu'ils furent soumis au traitement anatoxique, avec les doses suivantes : 1/4 de cc., 0 cc. 5, 1 cc. et 2 cc. à huit jours d'intervalle.

Sur les 500 malades, 43 seulement, soit moins de 10 %, ont fait une récurrence dans le trimestre qui suivit le traitement. Nous verrons plus loin les causes de ces échecs partiels.

Nous avons condensé en un tableau toutes nos observations des malades atteints de furonculose, depuis le mois de

Nature des affections	Nombre de trai- tements	Nombre de gué- risons	Nombre de réci- dives
Furonculoses invétérées.....	274	243	31
F. chroniques simples	113	103	10
F. accidentelles	122	120	2

mars 1935 jusqu'au mois d'octobre 1936, en conservant la classification que nous avons adoptée lors de nos premiers essais.

Ainsi, depuis le début des essais de traitement de la furonculose à l'hôpital Pasteur en décembre 1934 jusqu'au mois d'octobre 1936, nous n'avons enregistré au total que 49 récidives sur 600 malades.

Les accidents et incidents de l'anatoxithérapie staphylococcique

Personnellement, nous n'avons jamais observé d'accidents sérieux ni de complications au cours du traitement curatif de la furonculose par l'anatoxine staphylococcique.

Nous n'avons remarqué que les incidents suivants sur plus de 5.000 injections :

Dans 4 cas, dont 3 concernent des enfants, nous avons noté des vomissements et de la diarrhée.

Par ailleurs, un médecin soigné pour une périphlébite subaiguë récidivante, d'origine staphylococcique, a fait durant trois jours de la fièvre avec une température au voisinage de 39° et cela pour chacune des trois injections. Depuis juillet 1935 il n'a eu aucune poussée périphlébitique.

Une jeune infirmière a présenté une poussée rhumatismale sept heures après l'injection, sans température ni autres signes généraux.

Quelques malades atteints de pyélonéphrite ont bien supporté le traitement. L'un d'eux a ressenti, lors de la première injection, un retentissement douloureux sur son appareil rénal, sans suite d'ailleurs.

★ ★

Cependant quelques auteurs ont attribué à l'anatoxine staphylococcique des méfaits d'une certaine gravité. Ce sont ces différents cas que nous allons passer en revue maintenant.

En février 1936, M. DUVOIR, L. POLLET, H. BOULEY et Mlle

HUGUET ont rapporté l'observation d'un collapsus mortel au cours d'un traitement par l'anatoxine staphylococcique.

Il s'agissait d'une femme de 51 ans, amenée à l'hôpital Saint-Louis le 13 décembre 1935.

Atteinte d'une hidrosadénite de l'aisselle droite, elle reçut à la consultation de chirurgie de l'hôpital une injection de 1/2 cc. d'anatoxine.

Le même soir, elle fit une poussée de fièvre à 39°9 ; son état s'aggravant, le médecin de famille l'a transportée d'urgence à l'hôpital.

A son entrée, elle était dans un état comateux avec cyanose du visage. La température était de 40°4. Mais, fait essentiel, le pouls n'était pas perçu et la tension artérielle n'était pas mesurable. On n'arrivait pas à percevoir les bruits du cœur.

Il n'y avait pas de réaction locale au niveau de l'injection d'anatoxine, pas de foyer pulmonaire. L'hémoculture resta stérile.

On pratiqua une ponction lombaire, qui donna un liquide clair. La tension du Claude était de 14 (la malade couchée). On trouva 10 éléments au millimètre cube, dont 7 lymphocytes.

Le lendemain, l'état de la malade resta stationnaire, malgré la thérapeutique mise en œuvre. Une nouvelle ponction donne un liquide clair, non hypertendu, avec 23 éléments. Polynucléaires et lymphocytes étaient en égale proportion. L'ensemencement resta négatif.

La malade succomba au début de l'après-midi.

A l'autopsie, on trouva macroscopiquement une légère congestion méningée et une hémorragie de la surrenale droite. Au microscope, on vit les vaisseaux centraux dilatés, gorgés de globules rouges avec, en certains points, de vastes nappes d'hématies.

Bien que certains détails nous apparaissent assez troublants, en particulier l'absence de réaction locale au point d'injection de l'anatoxine, nous ne discuterons pas certes le rapport de cause à effet établi par les auteurs entre l'in-

jection sous-cutanée d'anatoxine staphylococcique et le collapsus.

Il semble que la thérapeutique surrénalienne n'a été tentée que très tardivement et on peut se demander si les deux ponctions lombaires n'ont pas contribué à augmenter considérablement l'hypotension.

Quoi qu'il en soit, nous suivrons simplement M. DUVOIR et ses collaborateurs qui, pour expliquer le collapsus, admettent qu'il s'agissait d'une intolérance spécifique de la malade à l'anastaphylotoxine résultant d'une sensibilisation naturelle due à son affection.

L'expérience des diverses vaccinations par les anatoxines nous montre que l'anatoxine tétanique n'entraîne que des réactions insignifiantes alors que l'anatoxine diphtérique en donne quelquefois. Ce fait est très explicable si on se rappelle que les sujets vaccinés n'ont jamais été en contact antérieur avec le bacille tétanique, mais qu'ils l'ont été quelquefois avec le bacille diphtérique, d'où la sensibilisation vis-à-vis de ce germe.

Pour le staphylocoque, les sensibilisations latentes et les immunités partielles sont très fréquentes. Il n'y a donc rien d'extraordinaire que l'injection d'anatoxine staphylococcique risque de déclencher chez certains sujets des accidents de choc qui puissent à l'occasion être d'une certaine gravité.

Peu de temps après, A. TZANCK, H. P. KLOTZ et AL. NÉGREANU ont présenté l'observation d'une malade atteinte de néphrite qui aurait été déclenchée par l'anatoxine staphylococcique.

Il s'agissait d'une femme de 43 ans, atteinte de furonculose depuis trois ans. Elle reçut des injections d'anatoxine staphylococcique espacées de huit jours aux doses de 0 cc. 25, 0 cc. 5, 0 cc. 5 et 0 cc. 5. Les réactions générales se traduisirent par une température de 38°.

La réaction locale fut assez importante, à chaque injection.

Quinze jours après, la malade présentait un œdème mal-léolaire, puis généralisé ; l'albumine était à 8 gr. 50. La tension artérielle à 18.12.

L'urée sanguine était de 0 gr. 30. Le rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ à 1,4 et le dosage de cholestérine donna 3 gr. 60. La lipidémie était de 13 gr.

Dans les urines, on trouva des cylindres hyalins. Sous l'influence du régime déchloruré, les œdèmes disparurent. L'albumine tomba à 2 gr.

Dans les antécédents, on note que le père était mort des suites d'une néphrite chronique. La malade, elle-même, a présenté une albumine légère au cours de deux grossesses.

Pas d'angine, de grippe ou de scarlatine dans les antécédents personnels.

Il est certain, comme le disent les auteurs mêmes, qu'il peut y avoir eu une simple coïncidence.

En tout état de cause, une action spécifique de l'anatoxine staphylococcique n'est pas ici démontrée.

Bien d'autres agents thérapeutiques auraient probablement pu déterminer des accidents du même ordre chez cette femme ayant une affection rénale héréditaire et dont le rein avait été déjà antérieurement touché.

TZANCK constate que les malades atteints d'affections staphylococciques très anciennes ne font pas de réactions plus fortes que les infectés récents.

Aussi, est-il porté à croire que les réactions à l'anatoxine sont des réactions d'intolérance, plutôt que des manifestations d'allergie spécifique.

TOURAINÉ, RENAULT et BOYER ont rapporté l'observation d'un homme de 52 ans qui, après 4 injections successives d'anatoxine de 0 cc. 25, 0 cc. 30, 1 cc. et 1 cc. 50, fit une anémie pernicieuse aplastique. Le nombre des hématies tomba en six jours à 1.360.000, celui des leucocytes à 3.200.

Il s'agissait d'un ancien paludéen ayant, à un certain moment, été exposé à des vapeurs de benzol, facteurs qui ont pu fragiliser ses organes hémopoïétiques.

Nous avons tenu cependant à contrôler le nombre des globules rouges des sujets que nous traitons. Chez 30 malades, nous avons fait, avec l'obligeante collaboration de Mlle BOUR-

CART, une numération globulaire et une formule sanguine avant et après vaccination.

En aucun cas, nous n'avons constaté d'anémie.

Les formules, en négligeant les variations légères sur lesquelles A. BOCAGE avait insisté, ne présentent aucune différence notable avant et après le traitement. Voici un exemple de formule :

Avant le traitement			Après le traitement		
Globules rouges ... 5.800.000			Globules rouges ... 5.880.000		
Globules blancs 11.500			Globules blancs 13.600		
Polynucléaires 85 %	Neutrophiles .	83	Polynucléaires 81 %	Neutrophiles .	80
	Eosinophiles .	1		Basophiles....	1
	Basophiles ..	1			
Mononucléaires 15 %	Lymphocytes .	3	Mononucléaires 19 %	Lymphocytes .	6
	Moyens 10			Moyens 11	
	Grands 2			Grands 2	

L'observation de TOURAINE, RENAULT et BOYER reste donc actuellement un fait unique, vraisemblablement exceptionnel et tous nos essais montrent l'innocuité habituelle de l'anatoxine staphylococcique. Il ne faut donc pas craindre de l'employer, dans tous les cas où elle est indiquée.

Peut-on éviter ou tout au moins atténuer les réactions ? Cela n'apparaît guère possible dans l'état actuel de nos connaissances. Comme nous l'avons dit, on peut, non pas les prévenir, mais en diminuer l'intensité en réduisant le volume de la première injection à 0 cc. 1. Peut-être, pourrait-on chercher à purifier l'anatoxine staphylococcique, en éliminant les substances inactives. Mais même ce faisant, on ne peut guère espérer supprimer complètement, par ce moyen, les réactions. Nous avons déjà à cet égard l'exemple de l'ana-

toxine diphtérique. Bien que par le procédé de purification (procédés de S. SCHMIDT, de G. RAMON), on ait réussi à débarrasser l'anatoxine diphtérique de 96 % des matières azotées, une telle « anatoxine purifiée » est encore capable d'engendrer des réactions de nature allergique chez l'homme. Et cela nous amène à répéter ici ce que G. RAMON a maintes fois affirmé : on ne doit pas sacrifier l'efficacité d'un vaccin à son innocuité absolue non plus qu'à des facilités d'emploi.

En réalité, quelle est donc la fréquence et la gravité des réactions ? On pourrait croire, en lisant les faits relatés en quelques essais, à une grande fréquence. En est-il bien ainsi ? Notre expérience déjà grande nous permet de répondre en connaissance de cause à cette question. Nous avons traité nous-même, à l'heure actuelle, plus de 800 malades qui ont reçu chacun plusieurs injections d'anatoxine staphylococcique.

Or, nous n'avons jamais eu à interrompre un *seul* traitement pour une intolérance absolue de la part des malades.

De plus, on peut estimer à beaucoup plus de 100.000 le nombre des injections faites à l'heure actuelle en France seulement. Il nous a suffi de prendre les précautions que nous avons déjà indiquées — et dans quelques cas d'adapter les doses d'anatoxine aux réactions des sujets.

Les accidents signalés représentent donc une infime proportion par rapport à la quantité considérable d'individus vaccinés et il ne faut pas priver du traitement anatoxique les malades harcelés durant des mois par leur maladie, sous prétexte de leur éviter des douleurs ou un autre inconvénient du même ordre, durant quelques heures ⁽¹⁾.

Echecs et récides précoces

Au cours de ces deux années de traitements des staphylococcies cutanées par l'anatoxine, nous nous sommes trouvé

(1) Des essais de traitement avec une anatoxine purifiée sont en cours à l'hôpital Pasteur. Ils nous permettent déjà d'affirmer que les résultats seront aussi brillants qu'avec l'anatoxine ordinaire. Les réactions provoquées par cette thérapeutique, sont, en général, complètement absentes.

en présence de quelques malades rebelles à la thérapeutique. L'anatoxine n'apportait aucune amélioration à l'affection en cause, et souvent le taux d'antitoxine de leur sérum ne s'élevait pas. Nous avons pu trouver chez eux des tares organiques que nous examinerons plus loin, pour expliquer l'échec du traitement. Après avoir remédié à l'état du malade, nous avons vu l'anatoxine jouer son rôle essentiellement favorable.

Plus nombreux, certes, sont les malades qui ont fait des récidives précoces.

Sur nos 600 malades, 49 ont fait une rechute dans le trimestre qui suivait les injections. Peu à peu nous sommes arrivé à démêler les causes les plus fréquentes qui expliquent ces récidives.

Dès le début de nos essais thérapeutiques nous avons soupçonné et signalé d'ailleurs, parmi les causes de récidives au cours du traitement anatoxique, le rôle très important de l'*appareil glyco-régulateur*.

« Un examen complet, écrivions-nous en juillet 1935, en parlant des 8 sujets réfractaires à l'anatoxithérapie, nous a montré que 5 d'entre eux avaient une glycémie dépassant 1 gr. 40. »

Au cours des traitements ultérieurs, nous avons trouvé, parmi les 43 sujets rebelles au traitement anatoxique, 37 hyperglycémiques, en considérant comme normale une glycémie de 1 gr. à 1 gr. 30. Une observation d'un de nos malades est particulièrement suggestive.

M. Jacques Q..., âgé de 41 ans, fait une première atteinte de furonculose en 1931, en série de 7 à 8 éléments. Les poussées se succèdent sans accalmie supérieure à un mois. Il vient nous consulter pour la première fois en août 1934. Son état général est passable ; le malade se plaint d'une grande lassitude, sans troubles localisés. La glycémie est à 1 gr. 31. Vaccins microbiens, auto-vaccins, auto-hémothérapie, sulfate de cuivre échouent. Chaque fois, la poussée surgit. En décembre 1934, tout en lui faisant suivre un traitement anti-diabétique, nous le traitons par l'anatoxine diluée. La furon-

culose disparaît alors complètement jusqu'en avril 1935. D'avril à juin, elle a reparu par intermittence, et, pendant cette période, le malade a reçu deux nouvelles séries d'anatoxine pure, la dernière de valeur antigène élevée. A partir de juin, il n'a pas présenté un seul nouveau furoncle. Cependant, nous avons fait quelques réserves sur la solidité de sa guérison car son sérum n'a jamais contenu plus de 2 unités antitoxiques. Et l'avenir nous a donné raison, puisque le même malade est revenu le 16 octobre 1936 avec trois furoncles. Sa glycémie est, à l'heure actuelle, de 1 gr. 57.

Deux autres de nos malades, hyperglycémiques eux aussi, ont vu leur furunculose évoluer de manière identique, avec une récurrence. Leur glycémie était, chez l'un et chez l'autre, supérieure à 1 gr. 50. Nous avons pu cependant les guérir en leur prescrivant un régime antidiabétique convenable, qui a fait tomber leur glycémie au taux normal.

Comme chez notre premier malade, nous avons constaté que la production d'antitoxine sous l'influence des injections d'anatoxine se faisait mal.

Parmi les autres causes d'insuccès de l'anatoxithérapie nous avons rencontré l'azotémie et les troubles endocriniens.

En effet plusieurs malades, dont l'azotémie variait entre 1 gr. 63 et 1 gr. 77, ne purent être améliorés qu'après avoir suivi un régime et une thérapeutique appropriés.

Les troubles endocriniens ont entraîné, au moins, une récurrence chez quatre sujets, tous atteints de maladie de Basedow confirmée par la clinique et le laboratoire. Nous citons ici une observation d'un de ces malades.

Mme Marguerite Min..., âgée de 36 ans, vient nous consulter à l'hôpital Pasteur, en février 1936, pour une furunculose remontant à cinq ans. Chaque poussée surgit tous les deux mois, par série d'une dizaine de furoncles.

L'état général est passable. Nous avons été frappé chez elle par une exophtalmie assez prononcée, qui lui donnait un regard brillant, et par un goitre volumineux. Nous avons recherché, en particulier, le tremblement, qui était très discret, et la tachycardie. La malade se plaignait, d'ailleurs, depuis longtemps d'être très essoufflée, de « sentir battre

son cœur ». Nous lui avons fait faire un métabolisme basal, qui s'est montré de 20 % supérieur à la normale.

Nous l'avons soumise au traitement anatoxique, et en même temps nous lui avons conseillé de suivre un traitement iodé intensif.

L'antitoxine staphylococcique n'avait jamais dépassé chez elle trois unités, malgré deux séries d'injections d'anatoxine, mais peu à peu les poussées de furonculose se sont espacées et, actuellement, elle n'en souffre plus depuis quatre mois. Signalons que chez elle le taux d'antitoxine vient de s'élever brusquement à 15 unités.

Nous recherchons systématiquement chez tous les sujets réfractaires au traitement anatoxique les troubles endocriniens.

Il n'est pas douteux, d'autre part, que certains états de déficience organique nuisent considérablement au succès de l'anatoxine.

Ainsi, une de nos malades, Mme G..., âgée de 25 ans, qui allaitait son enfant depuis cinq mois, a fait un nodule de mammite qui a cédé rapidement grâce à l'anatoxine.

Mais elle a présenté une série de furoncles et un panaris grave qui n'ont guéri qu'après cessation de l'allaitement. Cette malade était très fatiguée et vivait dans un sous-sol, dans des conditions d'hygiène déplorables.

Tout récemment, M. GERNEZ, de Lille, a signalé que les Parkinsoniens semblent résister à l'anatoxithérapie. Ces malades, en particulier, ont, malgré le traitement, des taux d'antitoxine relativement faibles et guérissent difficilement.

Toutefois, il est certain que certaines causes d'échecs sont encore pour nous bien obscures.

Ainsi, l'un de nos sujets, traité dans de bonnes conditions apparentes, a fait une récurrence dans des circonstances qui nous ont surpris. Il s'agit d'un adulte qui présente de la furonculose depuis cinq ans, furonculose qui a résisté jusqu'ici à tous les traitements.

En juillet 1935, il reçoit trois injections d'anatoxine et semble guéri. Le taux d'antitoxine est à ce moment assez

élevé. Fin septembre, il présente à nouveau un gros furoncle du cou et quelques folliculites de la narine, bien que le taux d'antitoxine soit encore relativement élevé. On lui fait à nouveau deux injections d'anatoxine et il présente une amélioration seulement transitoire.

De tels cas, il faut bien le dire, sont rarissimes.

Récidives tardives

Indépendamment des 500 malades traités à l'hôpital Pasteur, de juin 1935 à octobre 1936, nous avons cherché le plus souvent possible à revoir les sujets traités tout au début de nos essais.

Sur 100 malades, qui ont fait l'objet de nos premières études, 18 ont fait des récurrences, tardives par conséquent. Dans l'ensemble d'ailleurs, les lésions étaient beaucoup moins importantes qu'avant le traitement et ces malades n'avaient reçu pour la plupart que de l'anatoxine diluée qui possédait une faible valeur antigène. La proportion d'antitoxine chez les sujets traités était d'ailleurs relativement peu importante. Chez 3 malades nous avons pu, en recherchant systématiquement les causes des échecs, trouver une hyperglycémie manifeste. Chez les autres, notre étude resta négative.

Nous envisagerons par ailleurs le mécanisme même de l'immunisation antistaphylococcique et nous verrons comment l'antitoxine, qui joue le rôle primordial dans le traitement anatoxique, finit par diminuer et tend à disparaître de l'organisme.

Aussi, nous guidant sur l'enseignement de la vaccination antidiphthérique, nous nous sommes proposé de faire à tous ces sujets une seule injection complémentaire d'anatoxine staphylococcique. Dans tous les cas, ils ont guéri complètement en même temps que nous constatons chez eux une brusque élévation du titre antitoxique du sérum.

Nous avons ainsi pu, avec G. RAMON, A. BOCAGE et R. RICHOU, tirer de ces exemples une conclusion pratique : dans la majorité des cas, en présence de récurrence, il suffira de faire une ou deux « injections de rappel » (de 2 cc.).

Ainsi, à l'heure présente, depuis deux ans bientôt d'anatoxithérapie staphylococcique, nous pouvons affirmer la supériorité incontestable de l'anatoxine staphylococcique sur tous les autres traitements employés pour combattre la furonculose. Elle seule est capable de guérir en un minimum de temps dans les conditions pratiques les plus commodes l'immense majorité des malades (plus de 90 %) et de leur donner une immunité durable.

D'ailleurs, notre opinion est confirmée comme nous le verrons plus loin par d'autres expérimentateurs.

Les autres staphylococcies externes peuvent également tirer un bénéfice certain de l'anatoxithérapie. Nous allons les passer successivement en revue.

SYCOSIS.

Sous cette rubrique nous classons les pyodermites chroniques (de la barbe et de la moustache) avec folliculites profondes, plus ou moins confluentes et d'évolution torpide, c'est-à-dire sans élimination bruyante de bourbillon, et à l'exclusion des pyodermites impétigineuses superficielles, sans infection du bulbe pileux dans sa profondeur.

Nous avons pu constater chez 14 malades l'influence particulièrement heureuse et prompte de l'anatoxine, sur le sycosis.

Sur ces 14 sujets, 11 ont été guéris à la troisième injection. 2 autres ont été beaucoup améliorés par cinq injections et le dernier a été réfractaire au traitement. Pour mieux suivre l'évolution du sycosis, nous prendrons une observation recueillie à l'hôpital Pasteur.

M. François B..., âgé de 37 ans, présente un sycosis de la moustache depuis quatre ans.

Son histoire a commencé au stade clinique habituel, c'est-à-dire par une blépharite ciliaire, puis il a souffert ensuite d'une rhinite chronique. Enfin, à la troisième phase la rhinite a ensemencé la lèvre supérieure. Il a essayé des traitements variés : pommades soufrées, lotions diverses, épilation, radiothérapie, sans aucun résultat permanent.

Il est venu nous consulter en juin 1936 à l'hôpital Pasteur. Nous l'avons soumis au traitement anatoxique.

Le résultat fut vraiment remarquable puisqu'un mois plus tard les croûtes disparurent et que le sycosis guérit complètement, sans aucun traitement adjuvant. La guérison s'est maintenue depuis cette époque.

ECZÉMA INFECTÉ.

Nous avons déjà observé que plusieurs cas d'eczéma infecté s'amélioraient considérablement au cours de la vaccinothérapie, en même temps que l'affection staphylococcique qui les compliquait.

Tout récemment encore, nous avons vu une malade, Mme M..., âgée de 36 ans, venir à la consultation de l'hôpital Pasteur pour une poussée de furoncles qui la harcelait sans trêve depuis un an. En même temps, était survenu un eczéma qui couvrait le visage, les membres supérieurs et le thorax.

Elle avait subi divers traitements, tant locaux pour soigner sa furonculose et son eczéma, que généraux pour remédier à des troubles intestinaux datant de 4 ans (*colibacillose associée*).

Les urines ne renfermaient ni sucre, ni albumine.

Nous l'avons soumise à l'anatoxithérapie et nous avons eu la surprise de voir l'eczéma régresser peu à peu, en même temps que la furonculose disparaissait.

Notons en passant que nous ne lui avons prescrit aucun traitement adjuvant.

A l'heure actuelle, après cinq injections d'anatoxine staphylococcique, elle est parfaitement guérie.

L'IMPÉTIGO.

Nous avons traité des impétigos vulgaires à croûte melleuse et des impétigos de Bockhardt à pustules jaunes, surtout chez les jeunes sujets. Les résultats ont toujours été excellents.

En quelques jours les lésions sèchent, alors que bien sou-

vent les malades avaient tenté en vain depuis quelques semaines des traitements locaux, tels que sulfate de cuivre, chlorure de zinc et oxyde jaune de mercure.

Ces malades n'apparaissent pas dans nos statistiques, une partie d'entre eux est englobée avec le sycosis auquel l'impétigo avait donné naissance. Le reste est classé ci-dessous sous la rubrique : *ecthyma*.

PYODERMITES ET ECTHYMA.

Les malades de ce groupe étaient porteurs de pyodermites avec ulcérations creusantes à éléments de taille variable. Nous ne nous sommes pas attaché à la détermination rigoureuse du type clinique ou bactériologique. Les très rares examens que nous avons faits ne nous ont montré que du staphylocoque et dans l'ensemble les résultats ont été brillants.

Nous avons vu, depuis le mois de décembre 1934, 19 malades qui sont venus nous consulter pour de l'ecthyma. L'action heureuse de l'anatoxine staphylococcique se manifeste ordinairement dès la deuxième injection. La croûte se décolle et tombe, l'abcès intra-épidermique se vide et les parois bourgeonnent. En général, trois injections suffisent pour amener la cicatrisation et la guérison définitive des lésions.

Nous n'avons *jusqu'alors enregistré aucun échec*.

ULCÈRES DE JAMBES.

Nous avons eu l'occasion de traiter quelques ulcères de jambes peu profonds et peu étendus, parfois avec des succès brillants. En tout cas, nous n'avons jamais eu d'incidents ni d'aggravations locales.

La question mérite d'être appuyée par une étude bactériologique soignée. D'ores et déjà, il apparaît que même si le staphylocoque n'est pas en cause, l'anatoxine staphylococcique n'est pas nuisible.

L'avenir montrera même si elle ne rend pas quelquefois service comme stimulant des défenses de l'organisme, dans le cas où le staphylocoque n'est pas en cause.

L'HIDROSADÉNITE AXILLAIRE.

Nos malades étaient atteints, les uns de folliculites superficielles ayant l'aspect et l'évolution de furoncles avec bourbillon, les autres, plus nombreux, de folliculites profondes se collectant en abcès plus ou moins volumineux, à parois minces, qu'il faut le plus souvent inciser.

On sait leur ténacité et leur résistance aux traitements classiques. Leur durée atteignait 6 mois et même davantage.

Dès nos premiers essais, nous avons signalé l'intérêt que présentait l'anatoxine staphylococcique, pour juguler de semblables affections. Or, depuis 15 mois, nous n'avons pu que confirmer notre impression première puisque sur 41 malades, atteints d'hydrosadénite, nous n'eûmes aucun échec.

Voici un exemple :

Il s'agit d'une femme de 51 ans, Mme Lam..., qui est venue consulter le 8 avril 1935 pour hydrosadénite axillaire du côté droit. Elle en souffrait depuis un mois et elle présentait, en même temps, un impétigo inguinal avec eczématisation assez étendue sur les cuisses. De temps à autre apparaissaient des furoncles qui disparaissaient sans suppuration.

Les urines étaient normales et aucun symptôme n'attirait notre attention sur une tare organique quelconque.

Elle a reçu sept injections d'anatoxine. Dès la troisième, l'hydrosadénite se résorba complètement, alors que quelques jours plus tôt on considérait l'incision comme inéluctable. Les furoncles avortèrent et bientôt l'eczéma s'améliora. La malade fut assez fatiguée et on lui fit à ce moment une numération globulaire qui donna :

Globules rouges : 4.840.000 ; globules blancs : 7.200, dont 80 % de polynucléaires.

Le 27 mai, elle était complètement guérie.

Un autre malade atteint, lui aussi, d'hydrosadénite du creux axillaire droit, vint nous consulter le 14 mars 1936, alors qu'il en souffrait depuis le 15 janvier 1936.

Son état général était excellent, les urines ne renfermaient ni sucre, ni albumine.

Nous lui avons injecté, en quatre reprises, 5 cc. 1/2 d'ana-

toxine staphylococcique, à 12 unités, et il guérit complètement à la date du 6 avril 1936. Revu le 29 juin 1936, il nous a confirmé sa guérison.

★ ★

Une autre malade, Mme Lebrig..., âgée de 47 ans, présentait à la fois une hidrosadénite axillaire du côté droit et un eczéma d'eau important, avec poussée de généralisation et d'infection assez accentuée au bras gauche.

Elle reçut d'abord un vaccin microbien polyvalent, associé ensuite à l'autohémothérapie.

La dermite ne fit que s'étendre et l'hidrosadénite resta stationnaire.

Le 4 mars 1935, elle nous montra, en outre, un furoncle du bras droit.

On remplaça le traitement de vaccin jusqu'alors appliqué par l'anatoxine staphylococcique.

Huit jours après, l'amélioration était considérable, et le 18 mars 1935, elle revint à la consultation pour nous faire constater sa guérison.

ONYXIS.

Ici, un peu arbitrairement, nous ne classons pas les lésions chirurgicales, tourniole franche avec soulèvement de l'ongle à sa base par du pus ou panaris aigu avec formation d'abcès. Nous n'envisageons que les formes subaiguës ou torpides se caractérisant par une tuméfaction du bourrelet péri-unguéal avec parfois un discret suintement purulent, lésions installées d'une façon chronique ou récidivant pendant des mois par poussée successive de quelques semaines chacune.

Onze sujets ont été ainsi soumis au traitement anatoxique. Tous ont guéri bien que chez certains d'entre eux, les lésions évoluaient de façon torpide depuis plus de sept mois. Un seul garde au bord de l'ongle d'un des pouces un gonflement chronique qui ne suppure plus, alors que primitivement tous ses doigts étaient atteints.

Ici encore, l'anatoxine staphylococcique est vraiment le

meilleur agent thérapeutique si on veut bien se rappeler la lenteur de la guérison avec les autres traitements.

L'ACNÉ.

Les acnéiques que nous avons essayé de traiter étaient atteints d'acné pustuleuse franche, à folliculites plus ou moins volumineuses, s'accompagnant ou non de tendance à l'eczématisation. Bien entendu, il ne pouvait être question de guérir par l'anatoxine, l'acné comédon simple des jeunes gens, non plus que l'acné rosacée pure de la quarantaine.

Les résultats furent dès le début très encourageants : 114 malades acnéiques se sont présentés à la consultation de dermatologie, à l'hôpital Pasteur.

Les pustules ont complètement disparu chez 62 sujets, sans le secours d'aucun des traitements adjuvants classiques. Trente-quatre ont conservé quelques pustulettes mais l'anatoxine est restée sans effet sur l'érythrose et la séborrhée.

Ces résultats ne nous étonnent pas. Il est bien certain que l'acné n'est pas uniquement une infection staphylococcique.

Indépendamment des facteurs endocriniens et digestifs, que nous ne discuterons pas ici, nous rappellerons que certains auteurs ont incriminé les germes les plus variés : germes décrits autrefois comme agents de la séborrhée, staphylocoque anaérobie (SALIMBÉNI). Les travaux récents de RAMEL font une large place au bacille de Koch, dans la pathogénie de l'acné.

L'avenir dira la part qu'il faut attribuer à chacun de ces germes. Mais il est permis d'affirmer dès maintenant que le staphylocoque joue un rôle important dans la suppuration.

A noter que le traitement de l'acné exige toujours un nombre plus élevé d'injections, 7 à 8 parfois, à raison d'une tous les cinq jours.

Malgré cette vaccinothérapie intensive, il semble bien que le taux de l'antitoxine chez les acnéiques monte moins et toujours plus lentement que chez les autres malades.

Nous avons réuni dans le tableau suivant quelques observations :

Nos des obser- vations	Caractère de l'affection	Quantité d'anatoxine reçue (en cc.)	Résultats obtenus
1	Grosse acné suppurée.	15 au 1/5.	Grosse amélioration. Disparition des pustules.
2	Acné chéloïdienne.	15 au 1/5.	Amélioration transitoire.
3	Acné juvénile.	3 1/2 pure.	Les pustules ont disparu.
4	Acné pustuleuse.	15 au 1/5.	Légère amélioration.
5	Acné de la face.	11 1/2 pure.	Pas de pustules depuis 8 mois.
6	Acné pustuleuse du dos.	9 1/2 pure.	Grosse amélioration.
7	Acné de la face.	15 au 1/5 + 3 pure.	Plus de pustules.
8	Acné du menton depuis 3 ans.	7 1/2 pure.	Guérison complète.
9	Acné du visage.	5 1/2 pure.	Un peu moins de pustules.
10	Acné du visage depuis cinq ans.	9 1/2 pure.	Il reste de la congestion faciale.
11	Acné du menton remontant à deux ans.	11 1/2 pure.	Amélioration notable.
12	Acné de la face.	15 au 1/5.	Guérison complète.
13	Acné des joues datant de cinq ans.	11 1/2 pure.	Très bons résultats.
14	Acné du visage.	4 pure.	A moins de pustules.
15	Acné du visage depuis 10 ans.	7 1/2 pure.	Grosse amélioration, les pustules ont disparu depuis 5 mois.

Voici, avec quelques détails, les observations de deux malades :

OBSERVATION N° 1. — M. René Quil..., âgé de 14 ans, présente une acné pustuleuse, franchement nécrotique, du front.

Après avoir terminé son traitement anatoxique, il vit disparaître complètement les pustules. Un dosage d'antitoxine staphylococcique fut fait à ce moment : +7-10 unités.

A noter qu'il reçut par la suite quatre injections supplémentaires, sans résultats meilleurs qu'après la première série d'anatoxine.

OBSERVATION N° 2. — Un autre malade, âgé de 20 ans, Pierre Ser..., est venu nous consulter pour de l'acné anthracôïde de la face. On ne relève rien d'anormal du côté de l'appareil digestif, ni dans le domaine endocrinien.

Il fut soumis à partir du 24 février 1936 au traitement anatoxique.

Après cinq injections, avec une dose totale de 8 cc., il guérit parfaitement.

Le dosage d'antitoxine staphylococcique pratiqué le 30 mars 1936 donna +7-10 unités.

Nous avons revu ce malade, il y a quinze jours. Il nous a confirmé sa guérison.

RESULTATS OBTENUS PAR D'AUTRES EXPERIMENTATEURS ET DANS LA PRATIQUE COURANTE

Bien qu'affirmée par nos propres essais, l'efficacité de l'anatoxine staphylococcique demandait à être vérifiée par d'autres cliniciens et non pas seulement dans le milieu hospitalier mais encore dans la pratique courante. Aussi, peu après les premiers essais réalisés à la consultation de l'Hôpital Pasteur par G. RAMON, A. BOCAGE, R. RICHOU et nous-même, l'anatoxine staphylococcique de même valeur et de même provenance que celle que nous utilisons fut-elle, par les soins de l'Institut Pasteur, mise largement à la disposition des praticiens.

Le Professeur DEBRÉ, d'une part, le Docteur TZANCK, d'autre part, ont notamment exprimé à diverses reprises leur satisfaction, à la suite de l'emploi de l'anatoxithérapie dans le traitement des staphylococcies externes.

TZANCK notamment a publié une statistique intéressant 76 malades soumis à l'anatoxithérapie.

Sur 62 affections cutanées à staphylocoques, mises à ce traitement, il a obtenu les résultats suivants :

Très favorablement influencés ...	18 cas
Favorablement influencés	35 cas
Non influencés	3 cas
Aggravés	0 cas
En cours de traitement	6 cas

Les furonculoses et pyodermites donnèrent une statistique nettement favorable, puisque, sur 42 cas, 40 furent rapidement influencés. TZANCK signale quelques échecs dans le traitement de l'hidrosadénite et du sycosis.

Il n'hésite pas à conclure que « dans l'ensemble, les résultats sont très bons, les accidents très rares, le plus souvent bénins et peut-être évitables ».

Très récemment, le Docteur COULON, du Congo Belge, a publié les résultats qu'il a obtenus depuis le mois de novembre 1935.

On sait combien, dans la zone tropicale, la furonculose est une affection extrêmement fréquente, rebelle à tout traitement et récidivant avec la plus grande facilité.

L'anatoxine dont cet auteur s'est servi lui a été envoyée par G. RAMON.

Les injections ont été pratiquées dans la fosse sus-épineuse, généralement aux doses hebdomadaires de 1/4 de cc., 1 cc., 2 cc. et 2 cc. La nomenclature ci-dessous se rapporte à quatre cas européens et onze cas indigènes.

Premier cas. Européen.

Folliculite et furonculose discrète ; l'affection est peu douloureuse mais elle harcèle, depuis de longs mois, le malade et l'affaiblit.

Un traitement antérieur où on l'avait conjugué le vaccin microbien, la levure de bière et la restriction des hydrates de carbone avait échoué.

Première injection d'anatoxine : légère douleur rhuma-

toïde au point d'injection. Température le soir : 38°. Coup de fouet à l'infection ; l'on voit quelques petits furoncles s'empâter.

Deuxième injection : même douleur locale. Un volumineux bourbillon s'élimine dans les jours suivants ; d'autres furoncles, de petites dimensions, éclosent.

Troisième injection : plus de réaction. Régression générale.

Quatrième injection : il n'y a plus trace d'aucune lésion.

Récidive après trois mois : premier degré de l'hydrosadénite de l'aisselle. Le Docteur COULON pratique une injection de 1 cc. et une seconde de 2 cc., à huit jours d'intervalle ; la première détermine une maturation accélérée ; guérison quelques jours après la seconde injection.

Depuis lors, mois de mars 1936, plus aucune récidive.

Deuxième cas. Européen.

Le malade, qui n'est plus retourné en Europe depuis longtemps est, depuis plusieurs mois, affligé de furonculose, le plus souvent aiguë.

Etat du sujet, avant le traitement : furoncles profonds avec gros empâtement dans la région péri-anale, aux fesses et aux cuisses. Vives douleurs.

Première injection : maturation rapide ; formation de pus abondant que l'on extrait simplement par application d'une ventouse. Réaction fébrile : 39°5.

Deuxième injection : effet sédatif marqué malgré réaction fébrile.

Troisième injection : le malade montre un nouveau furoncle, qui s'est révélé deux jours auparavant et est déjà en pleine évolution, extraction du bourbillon à la ventouse.

Quatrième injection, cinquième injection : peau complètement nettoyée.

Pas de récidive depuis sept mois.

Troisième cas. Indigène.

Hydrosadénite de l'aisselle gauche. L'auteur a remarqué,

en milieu indigène, une certaine prédilection du staphylocoque pour la région de l'aisselle.

Après la première injection : évolution rapide vers la suppuration. Le jour de la deuxième injection tout empâtement avait disparu ; il ne reste que de petits pertuis montrant un bourbillon superficiel.

Les deuxième, troisième et quatrième injections ne déterminent plus de réaction focale. Aucune douleur aux points d'injection. Guérison.

Pas de récurrence depuis sept mois.

Quatrième et sixième cas. Indigènes.

Hidrosadénite bilatérale.

Résorption totale, sans réaction générale ou locale ni extension des lésions, immédiatement après la seconde injection.

Il n'y a pas eu de récurrence malgré que ces deux malades n'aient reçu chacun que deux injections d'anatoxine (1/2 et 1 cc.).

Cinquième cas. Européen.

Furonculose éparse dos et membres.

A reçu trois injections. Guérison sans réaction générale ni locale.

Pas de récurrence depuis six mois.

Septième cas. Européenne.

Staphylococcie cutanée de la région crurale.

Les quatre injections ont déterminé chacune une douleur assez vive, mais il n'y a pas eu de réaction générale.

L'infection, qui se présentait comme une dermite superficielle, a déterminé trois folliculites, toujours dans la région crurale, puis la guérison est survenue, vers la troisième semaine.

Pas de récurrence depuis près de six mois.

Huitième cas. Prisonnier.

Hidrosadénite aisselle gauche.

Après la première injection : évolution rapide vers la suppuration. Pas de réaction générale : température, 37 à 37°2.

Guérison après la troisième injection ; la quatrième n'a pas été pratiquée. Pas de récurrence depuis plus de cinq mois.

Neuvième cas. Soldat.

Hidrosadénite.

Le même sujet ne s'était nullement amélioré antérieurement malgré le traitement au stock-vaccin antistaphylococcique.

Deux injections d'anatoxine (1/2 puis 1 cc.) ont amené une amélioration voisine de la guérison, laquelle a été obtenue par une troisième injection. Pas de récurrence depuis 5 mois.

Dixième cas. Soldat.

Hidrosadénite bilatérale.

Trois injections hebdomadaires : guérison ; pas de récurrence.

Onzième cas.

Enfant indigène : 1/4, 1/2, 1 et 1 cc. Douleur au point d'injection ; rétrocession des furoncles dont quelques-uns donnent un bourbillon peu volumineux ; les autres avortent. La température, qui était de 38° avant la première injection, se maintient à ce niveau durant les deux jours suivants, puis retombe définitivement à 37° et en dessous. Les lésions séchent rapidement. Guérison. Pas de récurrence.

Douzième cas. Indigène.

Folliculite de la jambe.

Trois injections : pas de réaction inflammatoire ; pas de douleur au point d'injection. Guérison. Probablement pas de récurrence (le sujet ne s'est plus représenté au Dispensaire).

Treizième cas. Prisonnier.

Quatre furoncles, au genou et à la jambe.

Première injection de 1/2 cc. : évolution rapide mais la quantité de pus formée est peu abondante malgré un em-

pâtement assez considérable. Deuxième injection : 1 cc. Quelques jours après, les lésions sont sèches. Arrêt du traitement. Pas de récurrence.

Quatorzième cas. Clerc indigène.

Furoncles de la face et de la région hypogastrique.

Evolution rapide sous l'influence des deux premières injections. Réaction générale assez vive; la température n'a pas été prise. La troisième et la quatrième injections ne donnent plus de réaction focale, mais il y a, chaque fois, réaction générale avec abattement. Douleur minime au point d'injection.

Récurrence trois mois après ce traitement : apparition de trois furoncles à large empatement dans la région sous-ombilicale.

Première injection : 1 cc. Réaction générale. Température : 38°2. *Statu quo* dans les jours suivants.

Deuxième injection : 2 cc., toujours assez forte réaction. Evolution rapide des furoncles vers la suppuration.

Guérison après deux autres injections de 2 cc.

Quinzième cas. Européen.

Etat général peu brillant. Furoncles disséminés aux jambes, aux fesses et aux bras. Le sujet devait être traité avant de subir une amygdaléctomie et, consécutivement, rejoindre un poste de l'intérieur. Les doses de 1/4, 1 cc. et 1 cc. 1/2 ont été suivies chacune d'une réaction générale très intense. Température : 39°-40°. Peu de réaction locale ; amélioration rapide des lésions. Le malade a pu être opéré, entre la deuxième et la troisième injection, sans s'exposer à des complications septiques.

Le Docteur COULON arrive aux conclusions suivantes :

« L'anatoxine staphylococcique est une préparation pratique qui peut suffire à traiter toute furunculose, même grave. Il n'y a généralement pas à craindre de forte réaction générale si ce n'est chez les sujets affaiblis. Les noirs ont des réactions locales et générales moins intenses que

« les européens ; ce sont eux qui guérissent le plus rapidement. En cas de récurrence, l'affection répond encore au traitement par l'anatoxine en guérissant promptement. »

★
★★

De nombreux cliniciens (plus de 300) ont bien voulu adresser à l'Institut Pasteur les observations de leurs malades —. Sans vouloir publier en détail chacune d'elles — nous en laissons le bénéfice aux auteurs — nous tenons, cependant, à rassembler en un tableau un certain nombre de cas pris parmi les plus caractéristiques, en citant de préférence des séries d'observations faites par le même praticien.

Tableau

RESULTATS OBTENUS DANS LA PRATIQUE COURANTE

Médecin traitant	Age du malade (en années)	Caractères de l'affection	Nombre d'injections	Résultats
D ^r Louet, de Beauvais.	19	Furunculose datant de 1 an, traitée sans succès.	3	Guérison. Pas de récédive depuis 2 mois.
	44	Furunculose datant de 9 mois, traitée sans succès.	3	Guérison depuis 2 mois.
	45	Sycosis de la barbe et des sourcils datant de 1 mois.	3	Guérison.
	50	Furunculose datant de 6 mois, traitée sans succès.	2	Le dernier furoncle du poignet s'est affaissé spontanément entre la 1 ^{re} et la 2 ^e injection sans s'ouvrir.
D ^r Weyl, de St-Germain-en-Laye	28	Acné datant de 6 ans, traitée sans succès par vaccinothérapie.	»	Plus de poussées. Persistent uniquement des nodules séborrhéiques sous-cutanés.
	27	Acné chéloïdienne de la nuque.	8	Disparition des poussées pendant 2 mois. Réapparition, puis disparition de la folliculite.
	24	Acné du visage.	6	N'a plus d'acné depuis 3 mois.
	35	Furunculose rebelle à tous traitements.	6	N'a plus de furoncles depuis 2 mois.
	»	Furunculose de la nuque.	6	N'a plus de furoncles.
	20	Furunculose déjà traitée par auto-hémothérapie et cuprothérapie.	5	Guérison. Pas de récédive depuis 6 mois.
	60	Furunculose déjà traitée par auto-hémothérapie et vaccinothérapie.	6	Guérison. Pas de récédive depuis 2 mois.
D ^r Blamoutier de Paris.	18	Furunculose datant de 30 mois, trente furoncles depuis 3 mois.	5	Guérison.
	40	Panaris du pouce, puis phlegmon de la paume de la main droite	4	Action favorable sur la suppuration. Cicatrisation rapide.
	9	Furunculose récidivante durant depuis 7 mois. Un anthrax de la cuisse.	»	Effet favorable depuis la 1 ^{re} injection.

Médecin traitant	Age du malade (en années)	Caractères de l'affection	Nom- bre d'in- jections	Résultats
	45	Hidrosadénite récidivante et volumineuse de l'aisselle, traitée sans succès par vaccinothérapie, radiothérapie, etc.	4	Amélioration rapide. Fistule tarie en moins de 15 jours.
	45	Furonculose datant de plusieurs mois.	»	Amélioration très nette.
Dr Mornet, de Blois.	»	Furonculose.	»	Echec.
	»	Furonculose plus dermite microbienne. Fissure rétro-auriculaire ancienne.	3	Guérison des furoncles et de la dermite. Persistance de la fissure.
	»	Orgelets.	3	Pas de récurrence depuis 6 semaines.
	»	Furonculose rebelle datant de 1 an.	3	Guérison.
	»	Furonculose du conduit auditif externe.	2	Guérison.
	»	Hidrosadénite et dermite de l'aisselle.	3	Guérison.
Dr Buckel, de Genève.	28	Furonculose généralisée avec furoncles torpides.	3	La guérison est complète dès la 3 ^e injection.
	52	Furonculose récidivante datant de 18 mois et traitée sans succès par tous les moyens.	4	Guérison. Pas de récurrence depuis 6 semaines.
	21	Furonculose récidivante datant de 2 ans.	4	Guérison. Pas de récurrence.
	54	Furonculose génitale datant de 4 mois et traitée sans succès.	»	Guérison rapide dès la 2 ^e injection. Apparition d'un très petit furoncle au moment de la 3 ^e injection. Amélioration très rapide. Pas de récurrence, depuis 4 semaines.
	»	Furonculose.	»	Résultat favorable.
	»	Furonculose.	»	Résultat favorable.
Lemaître, de Paris.	»	Phlegmon ligneux du cou.	»	Guérison très rapide.

Médecin traitant	Age du malade (en années)	Caractères de l'affection	Nom- bre d'in- jections	Résultats
D ^r Marx, de Paris.	24	Abcès tubéreux de l'aisselle droite datant de 1 mois 1/2.	4	Guérison.
	50	Gros kyste sébacé de la nuque, infecté et ouvert.	4	Guérison.
	46	Furonculose de l'aile droite du nez.	4	Guérison.
	35	Volumineux furoncle de la fesse gauche et furoncle de la cuisse droite.	3	Amélioration locale nette après la 1 ^{re} injection. Nouveau petit furoncle de la fesse.
	38	Furoncles multiples.	3	Régression complète.
	36	Abcès tubéreux récidivants de l'aisselle, datant de 3 mois.	3	Amélioration marquée après la 2 ^e injection.
	30	Furoncle de la fesse gauche.	3	Guérison.
	42	Abcès tubéreux et récidivant de l'aisselle plus orgelet de la paupière supérieure.	3	Disparition totale de l'orgelet. Abcès tubéreux de l'aisselle arrêté dans son évolution.
	»	Ostéomyélite de guerre. Tuméfaction. Température de 38° à 38°8. Petits phénomènes septicémiques.	4	Disparition des phénomènes septicémiques. Cicatrisation rapide.
	25	Ostéomyélite chronique du fémur droit dont le début remonte à 20 ans.	6	Cicatrisation très rapide aussi bien de la plaie osseuse que de celle des parties molles.
	»	Folliculite du menton et du dos.	4	Pas d'amélioration.
D ^r Coulon, Inogo, Congo belge.	»	Furonculose périodique.	4	Guérison depuis 1 mois.
	»	Nombreux furoncles des fesses.	5	Guérison depuis 1 mois.
	»	Trois cas d'hydrosadénite de l'aisselle.	2	Guérison.
	»	Folliculites multiples de la jambe.	3	Guérison.
	»	Staphylococcie cutanée.	1	Amélioration en 3 jours.
D ^r Bourdillon à Nevers.	60	Anthrax de la lèvre inférieure.	2	Moins de 24 heures après la 1 ^{re} injection aspect complètement transformé. Cicatrisation complète avant la 2 ^e injection.

Médecin traitant	Age du malade (en années)	Caractères de l'affection	Nombre d'injections	Résultats
D ^r Geoffroy-St-Hilaire.	43	Abcès tubéreux de l'aisselle droite.	4	Guérison complète.
D ^r Wallich, de Paris.	40	Furoncle du nez depuis 8 jours avec début d'œdème de la paupière droite.	3	Guérison complète en 4 jours. Un mois après le 3 ^e injection, petit furoncle de la main à évolution abortive, nécessitant une 4 ^e injection. Depuis, pas de récurrence.
	"	Ecthyma staphylococcique rebelle aux traitements externes.	"	Guérison dès la 2 ^e injection.
	25	Volumineux abcès à staphylocoques de l'avant-bras avec œdème du poignet et du coude. Lymphangite. Température : 38°5.	3	Disparition rapide des phénomènes généraux. Cicatrisation complète en 8 jours. Quelques furoncles de la nuque disparaissent après la 3 ^e injection.
	49	Furunculose chronique.	4	Deux mois après la 3 ^e injection, nouveau furoncle nécessitant une 4 ^e injection.
	30	Furoncles de l'avant-bras gauche avec dermite staphylococcique.	3	Amélioration marquée après la 1 ^{re} injection. Guérison après la 3 ^e injection.
	16	Folliculite staphylococcique du nez datant de 10 ans.	2	Atténuation après la 1 ^{re} injection, disparition après la 2 ^e injection.
	21	Furunculose chronique.	3	Guérison.
	18	Acné chronique.	"	En cours de traitement, mais déjà amélioré par deux injections.
	30	Furunculose chronique.	4	Transformé par 3 injections d'antitoxine.
	71	Furunculose ancienne très rebelle. Eczéma staphylococcique de l'oreille.	4	Guérison.
D ^r Langevin, de Paris.	18	Acné de la face depuis l'âge de 14 ans.	5	Arrêt très net, après la 3 ^e injection. Visage transformé. Aucune poussée acnéique nouvelle.

Médecin traitant	Age du malade (en années)	Caractères de l'affection	Nombre d'injections	Résultats
D ^r Lippens, Bruxelles.	9	Ostéomyélite temporale gauche.	4	Résultat incomplet quoique favorable.
	22	Furonculose depuis avril 1934. (Orgelet à gauche et 6 furoncles le 15 novembre).	4	Aucun furoncle n'a reparu.
	20'	Acné pustuleuse.	4	Résultat faible (nouvelles pustules quoique moins nombreuses.
	43	Furonculose depuis 2 mois 1/2. 7 anthrax du cou.	3	Résultats parfaits. Guérison rapide. Pas de récidence.
D ^r Sterianos de Paris.	45	Furoncles de la nuque depuis 6 mois. Acné du dos étendue et infectée.	4	Furoncles et acné disparaissent, quelques pustulettes épidermiques.
	25	Furonculose fesses et cuisses traitée sans succès par vaccin.	4	Plus de furoncles après la 4 ^e injection. Restent de petites pustulettes épidermiques.
	20	Orgelets à répétition depuis un an. Furoncle paupière supérieure gauche.	"	Rétrocession rapide du furoncle, plus d'orgelets depuis 2 mois.
	40	Bertholinite 1 gl. = œuf de poule.	"	Disparition de la gl. 48 h. après la 1 ^{re} injection.
	24	Bartholinite 1 gl. = œuf de poule.	"	Disparition de la gl. 48 h. après la 1 ^{re} injection.
D ^r Renaud, de Nantes.	23	Furoncle du nez.	1	Guérison rapide.
	43	Perionyxis depuis 3 mois et demi.	2	Amélioration. Petite rechute.
	14	Acné. Furoncle du menton.	2	Le furoncle a diminué à vue d'œil dès le lendemain.
	17	Furoncle du cou.	3	Guérison.
D ^r Salamon, de Paris.	18	Pyodermite membres supérieurs et cou. Furonculose de la nuque.	7	Pyodermite guérie. Aucun furoncle depuis.
	35	Pyodermite région de la barbe.	4	Guérison clinique.
	25	Furonculose épisodique de la nuque. Gros furoncle de la nuque.	5	Pas de nouveaux furoncles.
	40	Panaris péruinguéaux récidivants.	4	Guérison.

On se rendra facilement compte, à la lecture de ces tableaux, que les résultats obtenus par divers praticiens dans les conditions de la pratique courante sont tout à fait comparables à ceux acquis dans nos propres essais. Ainsi, dans le traitement de la furonculose, le pourcentage de guérisons est sensiblement le même dans les deux groupes d'essais. Les insuccès sont également rares.

D'ailleurs, pourquoi en serait-il autrement, puisque les mêmes échantillons d'anatoxine ayant tous la même valeur antigène, au voisinage de dix unités, ont été utilisés dans les deux groupes.

L'EMPLOI DE L'ANATOXINE DANS CERTAINES AFFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES TELLES QUE L'OSTEOMYELIT, LES SEPTICEMIES STAPHYLOCOCCIQUES

De nombreuses affections à staphylocoques, en dehors des staphylococcies « externes » que nous venons d'envisager, peuvent atteindre l'organisme humain. Il paraissait donc d'un grand intérêt de pouvoir appliquer la nouvelle médication spécifique à de telles affections et en particulier à l'ostéomyélite et aux septicémies staphylococciques.

En ce qui concerne l'ostéomyélite, de nombreux essais ont donné des résultats très satisfaisants. Cependant, il est peut-être un peu prématuré de porter dès maintenant un verdict définitif, en raison de la diversité des formes (siège et ancienneté des lésions, âge du sujet, etc.), en raison aussi de l'extrême variabilité de l'évolution spontanée de l'ostéomyélite chez l'enfant.

On doit cependant constater que l'anatoxithérapie a donné jusqu'ici de réelles satisfactions et surtout, semble-t-il, dans les cas graves d'ostéomyélite infantile.

A. BLOCH, L. LARROQUE et Ch. GRUPPER ont communiqué un cas d'ostéomyélite du maxillaire supérieur chez le nourrisson traité par l'anatoxine staphylococcique.

Il s'agissait d'une fillette de sept mois, atteinte d'ostéomyélite aiguë du maxillaire supérieur avec septicémie staphylococcique.

La maladie commence en juillet 1935 par des cris, de l'agitation, de l'insomnie. Le 5 août s'installe un syndrome infectieux grave : la température oscille entre 39° et 41°. Elle s'accompagne de vomissements et d'agitation. On note à l'angle externe de l'œil gauche une tuméfaction qui gagne toute la région péri-orbitaire.

Un chirurgien porte le diagnostic de phlegmon de l'orbite, probablement secondaire à une sinusite maxillaire.

Le 15 août, ouverture du sinus maxillaire et drainage par mèches imbibées de bouillon vaccin antistaphylococcique. L'état général s'aggrave et l'enfant entre à l'Hôpital Bretonneau.

Le 19 août, à son entrée, on constate que la moitié gauche de la face est tuméfiée, il y a de l'occlusion palpébrale, du chémosis. Le rebord alvéolaire est gonflé. La température oscille autour de 38°. La malade est pâle et prostrée. Une numération globulaire donne 2.700.000 hématies, 22.400 leucocytes dont 72 % de polynucléaires.

Une hémoculture faite le 19 montre la présence de staphylocoque doré et fait poser d'emblée le diagnostic d'ostéomyélite aiguë du maxillaire supérieur. On décide d'intervenir immédiatement : incision du rebord maxillaire, ablation de deux bourgeons dentaires spongieux baignant dans le pus alvéolaire.

La curette permet de retirer des fragments osseux qui donnent à la culture du staphylocoque doré.

La gravité de l'état général, l'intensité de l'anémie, l'hémoculture positive font porter un pronostic des plus réservés.

Le lendemain, on fait à l'enfant une injection de 2/10 de cc. d'anatoxine. L'injection est bien tolérée. La température est à 38° le soir, à 39° le lendemain.

Le 22 août, température à 39°7, on incise un abcès temporal gauche.

Le 25 août, injection de 4/10 de cc. d'anatoxine suivie d'une baisse de température de 38°2 à 37°2. L'amélioration persiste. La température est normale. L'enfant augmente de poids. L'hémoculture est stérile.

On pratique à ce moment une nouvelle numération globulaire, qui signe l'amélioration : hématies 4 millions, leucocytes 12.000 dont 70 % de polynucléaires.

Les 31 août, 9 et 25 septembre, injection de 1/2 cc., 3/4 de cc. et 1 cc. d'anatoxine. La guérison s'est maintenue.

On a dosé successivement le titre de l'antitoxine staphylo-

coccique dans le sérum : de 0,2, le taux est passé à 1 unité, puis à 5 unités, pour atteindre 10 unités neuf jours plus tard.

Quelques mois plus tard, MAGENDIE et VILLAR ont publié un cas d'ostéomyélite aiguë de l'extrémité supérieure du tibia droit, chez un enfant de 12 ans.

Ici l'observation est moins concluante, car l'anatoxine staphylococcique ne fut employée qu'à la dernière phase de la maladie, alors que la situation était désespérée. Notons, cependant que l'injection de 1/2 cc. a coïncidé avec la chute légère de la température et une amélioration transitoire. Mais peu de jours après, l'enfant mourut.

Avec G. RAMON, A. BOCAGE et R. RICHOU, nous apportons notre collaboration aux chirurgiens et aux cliniciens qui ont entrepris l'étude approfondie de cette question.

Personnellement, nous avons eu à nous occuper d'un cas d'ostéomyélite chronique chez un blessé de guerre.

Il s'agissait d'un homme de 45 ans, qui reçut en 1915 un fragment de shrapnell au niveau des condyles fémoraux, à la cuissée gauche.

Le projectile ne put être extrait, malgré des interventions chirurgicales réitérées. Des séquestres osseux continuent à s'éliminer de temps à autre. Mais le malade ne souffre que d'une impotence fonctionnelle très minime.

Du pus s'écoule journellement par un trajet fistuleux qui s'ouvre à la face interne de la cuisse. La culture de ce pus a donné du staphylocoque blanc.

Nous avons fait à ce malade, à deux reprises, cinq injections d'anatoxine staphylococcique à dix unités et la fistule fut drainée journellement pendant quinze jours par des mèches imprégnées de sérum antistaphylococcique.

L'antitoxine staphylococcique se maintient autour de vingt unités.

A l'heure actuelle, l'amélioration est manifeste. Le pus est beaucoup plus fluide, séreux. Il renferme des débris cellulaires, et des polynucléaires, mais on n'y trouve plus de germes. Il est d'ailleurs beaucoup moins abondant.

Il faut donc continuer les essais de traitement par l'ana-

toxine en se souvenant qu'un tel traitement ne peut donner des résultats immédiats sur le squelette.

Bien que le mode d'action de l'anatoxine, sur lequel nous reviendrons plus loin, soit vraisemblablement le même vis-à-vis du furoncle cutané comme vis-à-vis du furoncle de l'os, il est certain qu'il doit s'exercer avec plus d'intensité, d'une façon plus prolongée lorsqu'il s'agit de faire disparaître le second.

La mobilisation des séquestres osseux sera toujours de longue durée. Ce que peut donner le traitement anatoxique, c'est — indirectement d'ailleurs — diminuer le volume de la réaction inflammatoire des parties molles, contribuer à réduire l'étendue des lésions. Nous pensons que l'un des avantages de l'emploi thérapeutique de l'anatoxine staphylococcique, c'est de permettre de nouvelles interventions opératoires tout en couvrant les risques, c'est-à-dire en évitant ces poussées septicémiques et ces réveils si redoutés des chirurgiens.

L'expérience en ce domaine est actuellement trop courte et ce n'est pas avant quelque temps encore qu'il sera possible de donner un jugement ferme sur la véritable valeur pratique de l'anatoxine staphylococcique, dans le traitement de toutes les formes d'ostéomyélite.

LES SEPTICEMIES STAPHYLOCOCCIQUES

Nous avons envisagé dans nos études précédentes quel pouvait être le rôle de l'anatoxine staphylococcique dans le traitement des septicémies à staphylocoques.

Il y a quelques mois encore, M. BARIÉTY, dans un travail sur les septicémies staphylococciques, et leur thérapeutique, se demandait, en parlant de l'anatoxine staphylococcique : « Une thérapeutique vraiment plus efficace que celle dont nous disposons encore vient-elle de nous être fournie » ?

Il semble bien que diverses communications faites à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris ont eu l'avantage de résoudre le problème.

C'est au mois de juillet 1935 que le Professeur DEBRÉ et ses collaborateurs ont apporté à la question la première contribution. Ils ont donné une observation qui mérite d'être développée intégralement.

OBSERVATION

Jean D..., 25 ans, étudiant en pharmacie, au cours de son service militaire à Strasbourg, avait remarqué, vers le milieu du mois de novembre 1934, la présence sur le cou-de-pied droit d'une petite plaie. Celle-ci est insignifiante, semble-t-il, mais entretenue par le frottement du brodequin.

Le 1^{er} décembre apparaissent les premiers maux : troubles digestifs et vive douleur dans la région abdominale droite. On pense à la possibilité d'une appendicite et le malade est mis en observation à l'Hôpital Militaire. Il y séjourne jusqu'au 18 décembre, et durant cette période, la température oscille de 37°5 à 39°.

A ce moment, il rentre à Paris. La pensée d'une fièvre typhoïde est éliminée par les résultats négatifs d'une hémoculture et d'un séro-diagnostic ; d'ailleurs, un léger subictère attire l'attention

sur le foie et le diagnostic d'angiocholite est envisagé. Les 23 et 24 décembre, le point de côté abdominal augmente ; il s'y ajoute de violentes douleurs, dans l'hémithorax gauche, bientôt suivies d'une toux quinteuse ; le malade expectore des crachats hémoptoïques abondants.

À l'auscultation, on trouve des signes d'induration pulmonaire et surtout des frottements pleuraux à la partie moyenne du poumon gauche. Du côté droit tout est normal.

Les jours suivants, la douleur thoracique augmente tandis que les signes de percussion et d'auscultation restent les mêmes, la quantité de crachats est plus grande ; ils sont moins sanglants mais prennent une teinte chocolat. Au microscope ils apparaissent constitués par du pus et quelques cellules hématiques. Les polynucléaires sont pour la plupart extrêmement altérés. Sur les frottis, le staphylocoque pullule et les cultures donnent à l'état de pureté des nappes de staphylocoques dorés. Le diagnostic d'abcès du poumon gauche s'impose. L'ictère s'accroît sans atteindre un degré extrême ; les selles sont peu colorées, l'urine contient des pigments biliaires et de l'urobilin.

L'état général s'aggrave, de telle sorte que le 4 janvier le malade est pâle, anhéant, accablé de fatigue, couvert de sueurs, secoué par une toux incessante qui empêche tout sommeil. On recueille chaque jour 300 à 400 cc. d'expectoration.

Résumé de l'examen hématologique du 4 janvier :

Globules rouges	1.848.000
Globules blancs	51.300
Hémoglobine	30
Pourcentage des polynucléaires.	93,75 %

dont beaucoup d'éléments en état d'histolyse

Le degré de l'anémie, qu'accompagnent l'hyperleucocytose considérable et le taux très élevé de la polynucléose, montre la gravité de la maladie et coïncide avec les signes cliniques. Ceux-ci traduisent un processus général d'infection, qui déborde singulièrement le cadre d'une collection pulmonaire isolée. Cette impression est renforcée par l'apparition, le 6 janvier, d'un ictus avec perte de connaissance, aphasia complète, puis paraphasie, parésie, fourmillements et engourdissement du bras gauche.

Les troubles de la parole se reproduisent le lendemain.

Le 7 janvier, une culture du sang permet d'isoler, après quelques heures d'étuve, du staphylocoque doré et de confirmer le diagnostic d'infection sanguine sévère à staphylocoques.

Jusqu'alors le malade a été soumis à la thérapeutique habituelle des états infectieux d'étiologie imprécise et aux médica-

tions symptomatiques nécessitées par les localisations hépatique et pulmonaire (révulsion thoracique, poudre de Dover et potions calmantes, cryogénine, hyposulfite de soude, etc...).

Le diagnostic d'abcès du poumon et peut-être d'embolie microbienne cérébrale, manifestations pyohémiques d'une staphylococcémie, nous engage à tenter une médication spécifique ; aussi, les trois jours suivants, injectons-nous du sérum antistaphylococcique, préparé par M. RAMON, aux doses quotidiennes de 50 cc., 50 cc. et 60 cc., soit au total 160 cc.

Ce sérum, le seul dont nous ayons pu disposer à ce moment, considéré comme relativement peu actif, titrait 65 unités antitoxiques par centimètre cube. Ni la fièvre, ni les signes généraux ne furent influencés par cette sérothérapie, pas plus que par les trois injections intramusculaires d'électrargol qui lui succédèrent.

C'est cependant à ce stade de la maladie que l'ictère graduellement disparaît et que les urines redeviennent claires, débarrassées des pigments et des sels biliaires. Par contre, l'ensemble du tableau clinique s'assombrit. La température dépasse 40°. L'anorexie, l'accablement, l'insomnie, l'anxiété sont à leur comble. De plus, l'auscultation du cœur dénote la présence, au voisinage de la pointe, d'un souffle assez doux, qui nous fait craindre, pendant quelques jours, une endocardite.

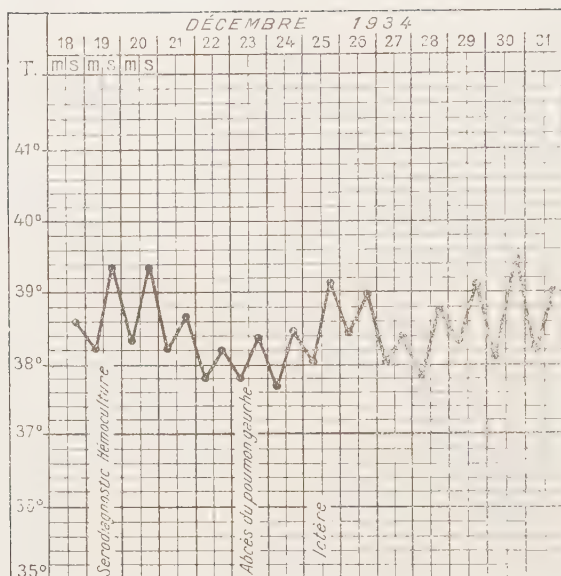
Le 11 janvier apparaît une localisation nouvelle au niveau du tibia gauche, où se développe un point d'ostéomyélite qui n'aboutit pas à la suppuration.

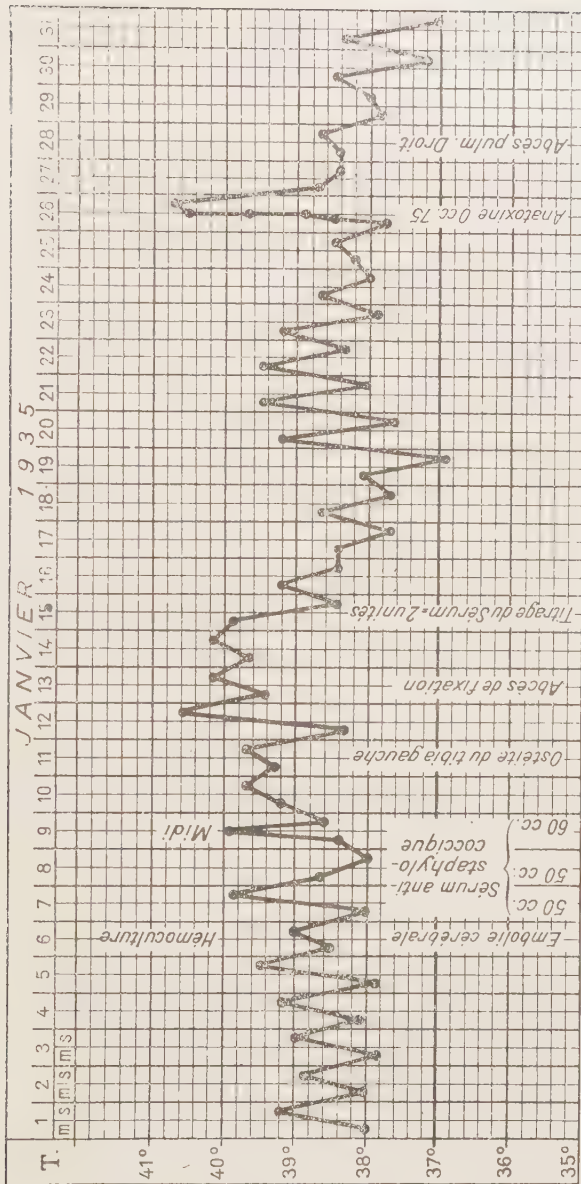
En présence de l'augmentation de gravité, l'entourage accepte qu'on fasse un abcès de fixation. Celui-ci, ouvert le 18 janvier, donne issue pendant une dizaine de jours à une grande quantité de pus.

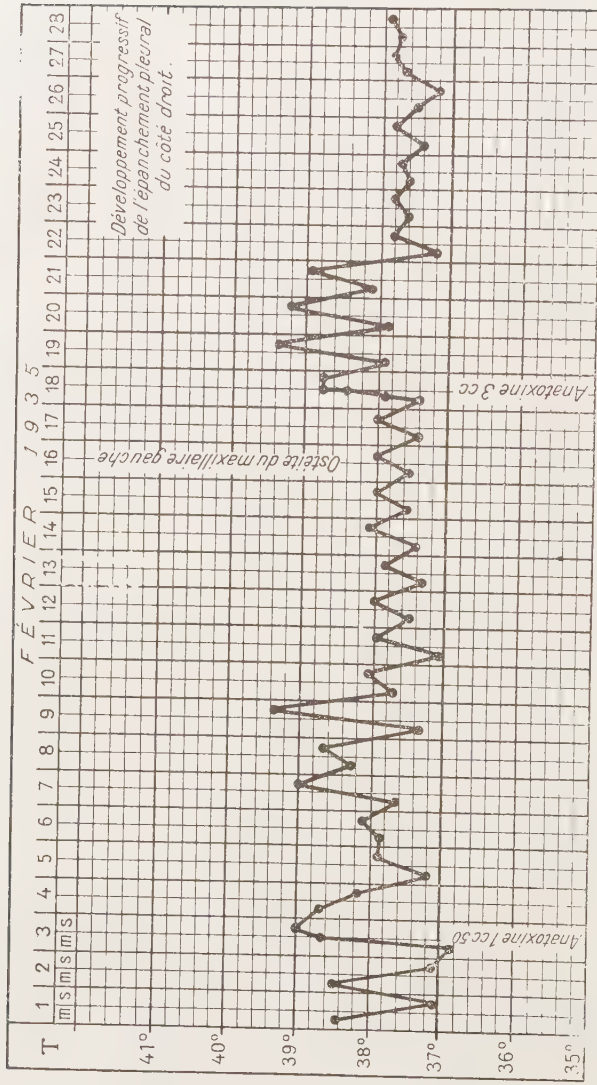
Cette collection et son évacuation semblent exercer une influence favorable. La température baisse, en lysis, elle atteint même 37° le 19 janvier et, pour la première fois depuis longtemps, le malade dort cette nuit-là. L'expectoration est moins abondante, les crachats prennent une coloration jaune verdâtre, sont plus muqueux.

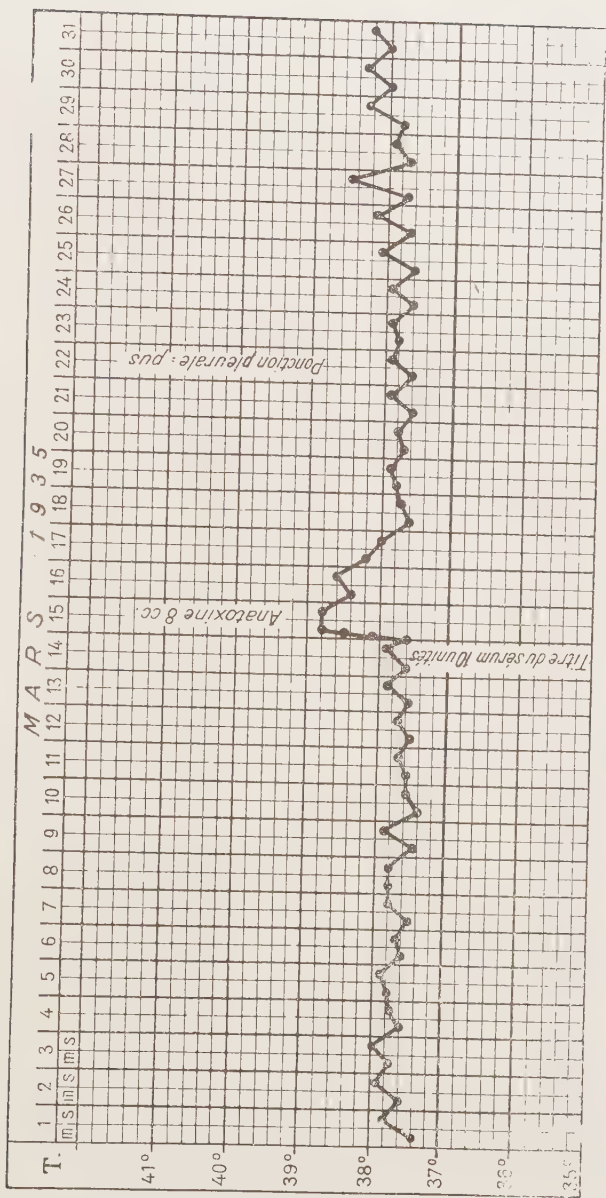
Mais l'amaigrissement s'accroît, et après deux à trois journées vraiment encourageantes, la fièvre se rallume et la courbe thermique reprend son allure oscillante.

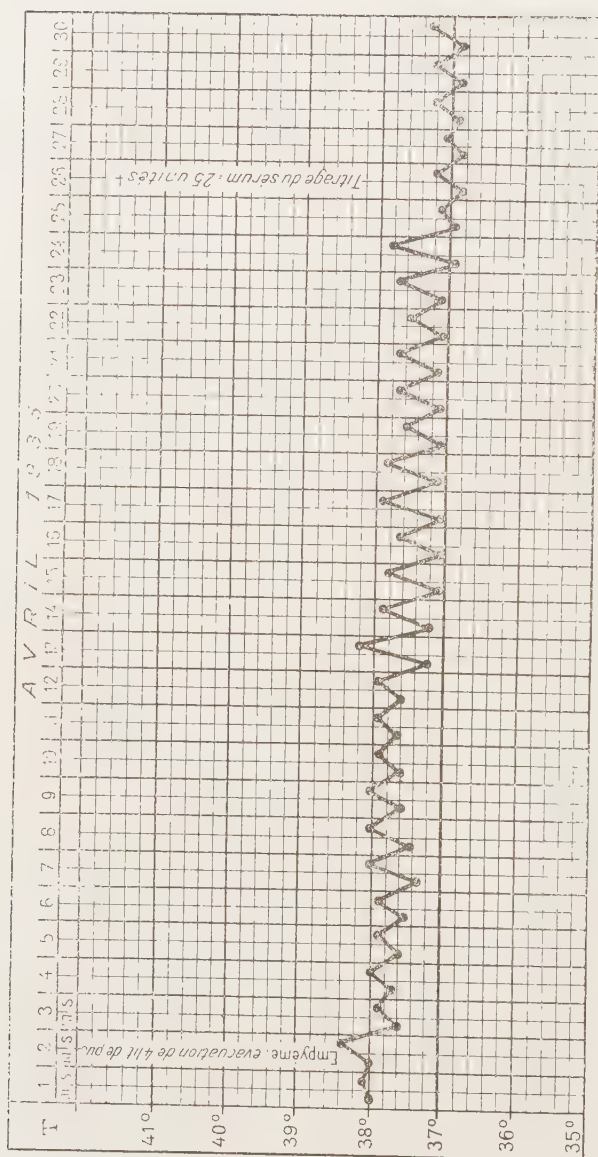
A ce moment, M. RICHOU dose le pouvoir antistaphylococcique du sérum du malade. Celui-ci était de 2 unités, chiffre voisin de la normale. Le 26 janvier, on injecte sous la peau de la cuisse 0 cc. 75 d'anatoxine staphylococcique. La réaction locale est légère : rougeur discrète sans retentissement ganglionnaire. Par











contre, on observe un mouvement thermique brusque et d'une durée de douze heures environ. En six heures, l'aëmé, 40°7, est atteint. Il n'y a ni frissons, ni céphalée, ni vomissements. On enregistre comme un excellent symptôme une réaction locale très nette. Le lendemain de l'injection, les crachats sont teintés de sang et le point d'ostéite tibiale devient sensible, rouge et fluctue légèrement. Il ne se produit pas d'abcédation véritable ni d'ouverture à ce niveau. Bien que la température accuse une baisse, deux jours plus tard on perçoit les premiers signes d'un foyer pulmonaire au tiers inférieur du poumon droit.

Le 3 février, huit jours après la première inoculation, nous injectons 1 cc. 5 d'anatoxine staphylococcique. Pendant cette semaine, la courbe thermique a oscillé entre 37° et 38°4, à un niveau nettement inférieur à celui de la période précédente.

La réaction thermique est encore nette, mais le clocher n'atteint que 39°1. La toux augmente ainsi que le volume total des expectorations.

Les 6, 7, 8 février, on acquiert la certitude de l'existence d'un abcès du poumon droit. La toux, en effet, devient de nouveau quinteuse, et elle éveille une douleur vive dans le côté droit. Malgré cette complication, la courbe de température, après quelques écarts irréguliers, se régularise et se resserre entre 37°4 et 38°. C'est alors que, le 16 février, se développe rapidement une fluxion de la joue gauche dont la cause se révèle les jours suivants. Il s'agit d'une ostéite du maxillaire qui s'amplifie et s'accompagne d'une adénite. Le 18 février, quinze jours après la deuxième injection d'anatoxine, nous en injectons à nouveau la forte dose de 3 cc. L'ascension thermique, toujours limitée à quelques heures, ne dépasse pas 38°8 et n'accompagne aucun malaise général. Mais cette fois une réaction locale plus vive rougit la peau, qui est chaude et douloureuse pendant vingt-quatre heures.

Une collection purulente s'amasse au niveau d'un ganglion sous-maxillaire constituant un volumineux phlegmon et la fièvre, pendant quarante-huit heures, reprend le type des grandes oscillations; de l'adénophlegmon, incisé le 20 février, s'écoule en abondance un pus fluide et assez bien lié. Le lendemain de l'incision, une heureuse surprise était réservée. Jusqu'alors anorexique, le malade ressent un appétit impérieux et réclame avec force de la nourriture. Ce symptôme, avant-coureur d'une amélioration de l'état général, est apparu alors que la fièvre n'avait pas encore cédé. Mais un jour plus tard, par une descente de près de 2°, la température atteint le niveau de 37°2 et se cantonne dorénavant entre 37°5 et 37°6, en même temps que les forces

augmentent, que le teint se recoloré et que, d'un examen à l'autre, on voit littéralement se reconstituer le pannicule adipeux.

A ce moment, on pouvait donc considérer le pronostic comme transformé et la convalescence comme devant être particulièrement écourtée pour une infection aussi sévère. Cependant, la maladie n'était pas terminée. Tandis que l'écoulement de pus de la collection maxillaire n'était pas encore tari, les signes physiques du foyer pulmonaire droit se modifiaient et la participation pleurale, qui s'était révélée dès le début par des frottements, occupait peu à peu le premier plan. En effet, une zone de matité, chaque jour grandissante, envahissait finalement les trois quarts de l'hémithorax. Dans cette zone, la diminution du murmure vésiculaire, un souffle doux et des modifications du timbre de la voix ne laissaient pas de doute sur l'existence de liquide en grande quantité. Il y avait en même temps de la polypnée et de la tachycardie (120).

Nous ne saurions trop insister sur le contraste frappant entre l'état général et l'extension graduelle des signes locaux d'épanchement.

Un examen du sang, pratiqué le 11 mars, donne les résultats suivants :

Globules rouges	3.760.000
Hémoglobine	75
Globules blancs	30.000
Polynucléaires	69,75 %

L'anémie a donc considérablement rétrocedé, et si la leucocytose est encore élevée, le taux des polynucléaires est normal.

Au cours des trois injections antérieures d'anatoxine, à chaque réaction locale avait succédé une amélioration. La dernière injection en particulier, après avoir accéléré la formation du pus dans l'adénophlegmon maxillaire, semblait vraiment avoir ouvert la voie à la convalescence.

Le 15 mars, quatre semaines se sont écoulées depuis la troisième injection d'anatoxine. A cette date, un dosage des unités antitoxiques du sérum est de 10 unités, chiffre très au-dessus du précédent et qui dénote déjà une immunité solide. Nous injectons alors, dans le tissu cellulaire de la cuisse, tout le contenu d'une grosse ampoule, soit : 8 cc.

Comme il fallait s'y attendre, la réaction thermique fut très réduite (38°8). Mais cette fois, il se produisit une réaction locale intense, sous la forme d'une plaque d'érythème très étendue, de la largeur de deux paumes de main, embrassant les deux tiers supérieurs de la cuisse, chaude, tendue, un peu œdémateuse, accom-

pagnée d'un gonflement des ganglions de l'aîne, qui étaient eux aussi assez douloureux. Un peu de céphalée et une nuit d'insomnie complétèrent cette réaction. Mais l'appétit ne fut pas atteint, la langue resta rose, l'état général resta bon.

La réaction locale a duré quarante-huit heures, bientôt suivie des signes de réactivation des foyers. Le malade se remet à tousser et à cracher, ce qui ne s'était pas produit depuis quinze jours, la lésion du tibia, en sommeil, redevient sensible et rosit un peu.

Le 27 mars, un examen radiologique, pratiqué par le Docteur PORTET, montre une zone d'opacité homogène, s'étendant de la base de l'hémithorax droit jusque dans la région sus-claviculaire, avec courbe à convexité supérieure. En position oblique, le sinus est un peu plus clair qu'en position frontale.

Par la ponction exploratrice, on retire un liquide épais, purulent.

Le 2 avril, le Docteur DIDIER pratique l'opération de l'empyème avec résection costale, qui donne issue à près de 4 litres de pus bien lié, inodore, de coloration café au lait.

Ce pus contient en abondance du staphylocoque doré dont le pouvoir toxigène recherché par M. RAMON est semblable à celui du germe primitivement isolé.

Dans les semaines qui suivent, on assiste à l'assèchement progressif de la plèvre et au retour à une température normale.

Depuis longtemps, nous étions sans inquiétude sur l'avenir du malade ; son poids, qui était tombé à 42 kilogrammes en janvier, était de 63 kilogrammes à la fin d'avril.

Le 26 avril, l'hématimétrie permettait de dénombrer :

Globules rouges	5.400.000
Hémoglobine	90
Globules blancs	10.000
Polynucléaires	72 %

L'état général, les formes et l'entrain étaient de tous points excellents, et en mai, définitivement guéri, notre ancien malade reprenait sa vie habituelle.

MM. DEBRÉ, P.-P. LÉVY, Louis CHALARD et Henri BONNET, en considérant l'extrême gravité de l'état du malade, n'hésitent pas à affirmer que l'anatoxine a joué un rôle très utile.

Chaque injection d'anatoxine fut suivie d'une forte réaction clinique. La courbe thermique d'ailleurs a enregistré l'effet des injections d'anatoxine et leurs conséquences heureuses.

D'autre part, le laboratoire a permis de constater l'élévation progressive du taux de l'antitoxine staphylococcique dans le sérum du malade et, plus loin, nous verrons quel rôle exact il faut attribuer à l'antitoxine dans l'immunisation des malades.

Quelques mois plus tard, J. CAROLI et G. BONNS ont confirmé l'opinion de M. DEBRÉ et de ses collaborateurs en publiant une observation d'une septicémie staphylococcique guérie par le sérum et l'anatoxine staphylococcique.

Ils la résument eux-mêmes ainsi : Il s'agissait d'un enfant de quinze ans, qui a été amené dans un état grave, atteint de septicémie staphylococcique, avec deux ordres de manifestations, les unes d'ordre ostéomyélique, frappant surtout le fémur gauche, les autres affectant le type du pseudo-rhumatisme infectieux, et localisées à l'articulation sterno-claviculaire gauche et méta-tarso-phalangienne du deuxième orteil droit. L'état général est très altéré et les hémocultures donnent en abondance du staphylocoque doré. L'injection de deux doses de 50 cc. de sérum antistaphylococcique et de 1 cc. 1/2 d'anatoxine, selon les indications de MM. RAMON et H. BONNET, suffisent à transformer l'état du malade. La température redevient presque normale et les hémocultures sont demeurées négatives. Seul, évolue à bas bruit un foyer d'ostéomyélite du fémur gauche, paraissant aujourd'hui devoir guérir spontanément.

Jusqu'alors, le traitement des septicémies à staphylocoques avait toujours associé sérum et anatoxine. Il semblait nécessaire, en effet, de provoquer *immédiatement* l'élévation du taux de l'antitoxine — et c'était là le rôle du sérum — après quoi, les injections d'anatoxine donnaient naissance à une immunisation active et, par là, durable.

Nous montrerons que cette conception n'est pas absolument exacte. Une troisième communication, faite à la Société Mé-

dicale des Hôpitaux de Paris par P. MERKLEN, R. WAITZ et R. PERNOT, a démontré l'influence heureuse de l'anatoxine *seule*, dans les traitements des staphylococcémies.

Y... Georges, 33 ans, chauffeur, entre à la Clinique médicale le 11 octobre 1935, pour état septicémique.

Le début de son histoire morbide remonte au mois d'août 1935. Le malade présente successivement un panaris profond du cinquième doigt de la main droite, incisé quatre fois et suppurant jusqu'à la fin de septembre, un panaris au niveau de l'articulation métacarpo-phalangienne du quatrième doigt de la main gauche, panaris apparu huit jours après le précédent, incisé et guéri en une douzaine de jours, des douleurs au niveau du genou droit, à la fin d'août, obligeant le malade à s'aliter, ne s'accompagnant pas de modifications objectives notables et disparues à la fin de septembre, enfin des douleurs épigastriques sans irradiations depuis les premiers jours de septembre, pesanteur continue augmentant après les repas, empêchant une alimentation suffisante, s'accompagnant de nausées, de vomissements alimentaires, qui ne soulagent pas l'état douloureux, et d'anorexie marquée, surtout pour les viandes et les graisses.

Depuis quelques jours, le malade se plaint d'irradiations lombaires gauches provenant de la douleur épigastrique.

A l'entrée, le 11 octobre 1935, on note une atteinte profonde de l'état général avec facies terreux, amaigrissement intense, fièvre à 40° oscillante, pouls à 115, sueurs assez abondantes, tension artérielle de 90-45, des signes de néphrite (albuminurie, présence dans le culot urinaire de leucocytes, de cellules desquamées, de cylindres hyalins et granuleux), des symptômes abdominaux, douleurs épigastriques permanentes sans paroxysmes nets, irradiant en ceinture vers la région lombaire gauche, avec contraction légère et sensibilité à la pression au niveau de l'épigastre et de la région lombaire gauche.

L'examen du sang donne les résultats suivants : 20.000 leucocytes ; urée : 0 gr. 45 ; sucre : 0 gr. 90.

L'hémoculture en boîte de Boez est positive : staphylocoques dorés hémolytiques, 35 colonies pour 10 cc. de sang.

Dans ces conditions, on tente le 13 octobre une intervention avec l'idée d'un phlegmon périnéphrétique gauche : résultat négatif ; ni pus, ni infiltration périrénale. Suture de la paroi, cicatrisation par première intention sauf un petit point de suppuration au niveau d'un des crins.

Dès le lendemain de l'intervention on note du subictère, puis

deux jours plus tard un ictère franc avec cholurie sans décoloration des matières. La fièvre persiste, élevée ; l'état général reste grave ; le volume quotidien d'urine dépasse 3 litres, avec les mêmes signes de néphrite.

On institue alors le traitement suivant : transfusions et injections sous-cutanées d'anatoxine staphylococcique que le Professeur RAMON, sous-directeur de l'Institut Pasteur, a eu l'extrême obligeance de mettre à notre disposition. Ces injections d'anatoxine, au nombre de 8, ont été de 2 cc., sauf les deux premières (1 cc.), et se sont succédées en moyenne tous les cinq jours. Elles n'ont été suivies d'aucune réaction locale ou générale. Six transfusions ont été pratiquées avec du sang citraté d'un donneur de même groupe, non immunisé contre le staphylocoque, fourni par le Centre de transfusion de Strasbourg, dirigé par le Professeur CANUVT.

Durant cinq semaines, du 16 octobre au 22 novembre, la fièvre oscille entre 38° et 39°, avec tachycardie aux environs de 100 ou 110, amaigrissement, faciès subictérique, polyurie de plus de 3 litres avec escarre sacrée, avec anémie progressive (le 2 novembre, globules rouges : 3.450.000 ; hémoglobine : 50 % ; le 13 novembre, globules rouges : 2.510.000 ; hémoglobine : 45 %).

On note, durant ce laps de temps, diverses localisations morbides, ayant toutes pour caractère commun l'absence de signes subjectifs ou objectifs intenses et d'évolution vers la suppuration ; dès le 16 octobre, syndrome splénopneumonique de la base gauche avec expectoration mucopurulente (pneumocoques, entérocoques, micrococcus catarrhalis, par les bacilles de Koch), une ponction pleurale fournissant quelques centimètres cubes de liquide citrin aseptique. Le 22 octobre, nouvelle poussée au niveau du plateau tibial gauche, sans altération osseuse à la radiographie, avec quelques centimètres cubes seulement de liquide louche dans l'articulation. A l'examen direct, forte réaction polynucléaire, pas de microbes ; après culture, rares colonies de staphylocoque doré hémolytique. Le 4 novembre, hydrosadénite droite guérie vers le 30 novembre.

Néanmoins, dans la seconde moitié de cette période, l'état général s'améliore légèrement, l'anorexie est moindre, le subictère disparaît, la polyurie a tendance à s'atténuer (2 litres 1/2) ; on ne trouve plus que des traces d'albumine dans l'urine et il n'y a plus de cylindrurie. La leucocytose sanguine se modifie (le 29 octobre : leucocytes : 15.000 avec 82 % de polynucléaires ; le 13 novembre : leucocytes : 10.000 avec 79 % de polynucléaires ; le 22 novembre : leucocytes : 5.500 avec 82 % de polynucléaires).

Mais, fait plus important, le 21 novembre, après hémocultures positives, une nouvelle hémoculture est négative.

Le 22 novembre, le malade recommence à souffrir au niveau du genou gauche. A l'incision, écoulement d'une petite quantité de pus stérile, fongosités ; ostéite tibiale légère sans séquestre. Cette incision n'est suivie d'aucune modification brusque de la courbe thermique.

Pendant les semaines suivantes, l'état général s'améliore progressivement. La courbe thermique oscille entre 37°5 et 38°5 à la fin de novembre, entre 37° et 38° au début de décembre, entre 37° et 37°5 à la fin de décembre ; elle est normale en janvier 1936. Le pouls s'abaisse à 80, la courbe urinaire à 2 litres, puis à 1 litre 1/2 ; l'albuminurie, la cylindrurie ont disparu. Le poids passe de 45 kgs 500 le 9 décembre à 54 kilogrammes le 30 décembre et à 57 kilogrammes le 27 janvier 1936.

L'état sanguin s'améliore. Le 4 décembre : globules rouges : 2.540.000 ; le 12 décembre : globules rouges : 3.530.000 ; hémoglobine : 55 % ; le 21 janvier 1936 : globules rouges : 4.230.000 ; hémoglobine : 85 %.

Trois nouvelles hémocultures restent négatives. La plaie opératoire du genou se ferme vite. La douleur spontanée, la gêne fonctionnelle disparaissent et, dès les premiers jours de janvier 1936, le malade se lève.

Durant cette période d'amélioration clinique progressive, une troisième thérapeutique a été utilisée : un bactériophage adapté au staphylocoque du malade, que le Docteur Box, assistant à l'Institut d'Hygiène et de Bactériologie, a bien voulu nous préparer (1 cc. en injection sous-cutanée tous les deux jours à partir du 28 novembre).

Le 27 janvier 1936, le malade quitte la Clinique médicale complètement guéri.

MM. Ph. PAGNIEZ, A. PLICHET et Ch. RENDU ont tout récemment rapporté le cas d'une staphylococcémie extrêmement grave, ayant débuté par un abcès pulmonaire et s'étant manifesté par des suppurations multiples : phlébite, abcès cutanés et profonds, hidrosadénite.

Chez ce malade, où le pronostic, à plusieurs reprises, semblait fatal, seul le traitement par l'anatoxine staphylococcique, sans l'adjonction d'une autre médication, amena la guérison. A la quatrième injection, le staphylocoque disparaissait de la circulation sanguine. Toutefois, l'infection conti-

nuait à se manifester par des suppurations locales persistantes. Le traitement par les injections d'anatoxine qui n'amenèrent aucune réaction ni locale, ni générale, fut continué. La onzième piqûre produisit un choc très violent, immédiatement accompagné de convulsions épileptiformes. Les injections furent suspendues et la guérison s'acheva sans incident nouveau, accélérée par quelques applications de radiothérapie.

Observation personnelle de septicémie traitée par l'anatoxine

Nous avons eu l'occasion de voir une septicémie staphylococcique, dans le service de notre Maître, le Docteur DARRÉ, à l'Hôpital Pasteur.

Mlle Od. B..., sans profession, âgée de 29 ans.

La malade, entrée dans le service le 29 janvier 1936, souffrait depuis huit jours d'une fatigue extrême, d'une toux opiniâtre, de vertiges, de lipothymie. Une céphalée occipitale violente, s'accompagnait de vomissements alimentaires. La température oscillait depuis le début de la maladie entre 38° et 39°. L'amaigrissement, survenu en quelques jours, était important. L'appétit était à peu près conservé.

Dans les antécédents personnels ou héréditaires, on ne remarque rien d'anormal, sinon une poussée de furonculose récente : un *furoncle* de la lèvre supérieure et deux autres, au niveau des ailes du nez.

A l'examen, on trouve une malade extrêmement pâle, très fatiguée. Aucun signe n'attire l'attention vers le système nerveux : pas de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig. Aucun trouble oculaire. Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux.

Au niveau des poumons, on note au sommet gauche une zone de submatité qui se traduit à l'auscultation par une diminution du murmure vésiculaire.

La malade tousse. Les crachats, muco-purulents, renferment une flore banale : staphylocoque et streptocoque.

Rien d'anormal dans l'appareil circulatoire. Le pouls est bien frappé à 120. Pas de dicrotisme. Le foie est *gros*, il débordé les fausses côtes de trois travers de doigts. La rate est normale.

Aucune éruption n'apparaît.

La langue est sale, mais l'abdomen est normal, pas de météorisme, pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite. Les selles sont rares.

Ainsi, au premier examen, l'attention est attirée en somme vers une affection respiratoire aiguë : car la malade tousse et a maigri, il ne s'agit pas, semble-t-il, d'une fièvre typhoïde : absence de signes digestifs, pas de rate ni de taches rosées.

A son entrée dans le service, nous lui avons fait une hémoculture et nous l'avons mise au régime lacté.

Au cours de la nuit, la malade a pu se reposer, elle boit bien ; elle n'est pas en état de torpeur. Elle continue à tousser.

Le 30 janvier, pas de signes respiratoires notables. La température baisse légèrement. Le lavement donne une selle liquide. Les urines ne renferment ni *sucré*, ni *albumine*. Elles restent stériles à la culture.

Le 31 janvier, l'hémoculture a poussé. Nous trouvons un *staphylocoque blanc*. La température est à 38°7. La malade ne tousse plus, mais elle continue à se plaindre d'une céphalée violente.

Le 1^{er} février, aucun changement notable dans l'état de la malade. Nous commençons le traitement anatoxique, en injectant 1/4 de centicube qui est parfaitement supporté.

Le 2 février 1936, nouvelle hémoculture. La température persiste. Le pouls est bien frappé. La tension est à 13 1/2-8. La malade urine bien.

Le 3 février, l'hémoculture faite dans les conditions d'asepsie les plus rigoureuses donne à nouveau du *staphylocoque blanc*. On fait une injection d'un demi-centimètre cube d'anatoxine staphylococcique. Les selles sont normales. Toujours aucun signe respiratoire ou digestif. Il semble donc établi que la malade est atteinte d'une septicémie à sta-

phylocoques. On élimine encore la possibilité d'une affection typhique par un séro-diagnostic qui reste négatif. Une numération globulaire donne 4.200.000 globules rouges et 12.000 globules blancs dont 82 % de polynucléaires.

Le 4 et le 5 février, la malade se sent moins fatiguée, l'anorexie tend à disparaître.

Le 6 février, la température tombe à 37° le matin, à 37°6 le soir.

La malade s'alimente de mieux en mieux.

Le 8 février, nouvelle injection de 1 cc. d'anatoxine. L'état de la malade s'améliore.

L'injection d'anatoxine est parfaitement tolérée. La température est à 37°8 le soir. L'examen de l'appareil respiratoire ne révèle rien d'anormal.

Dans les jours suivants, aucun changement notable.

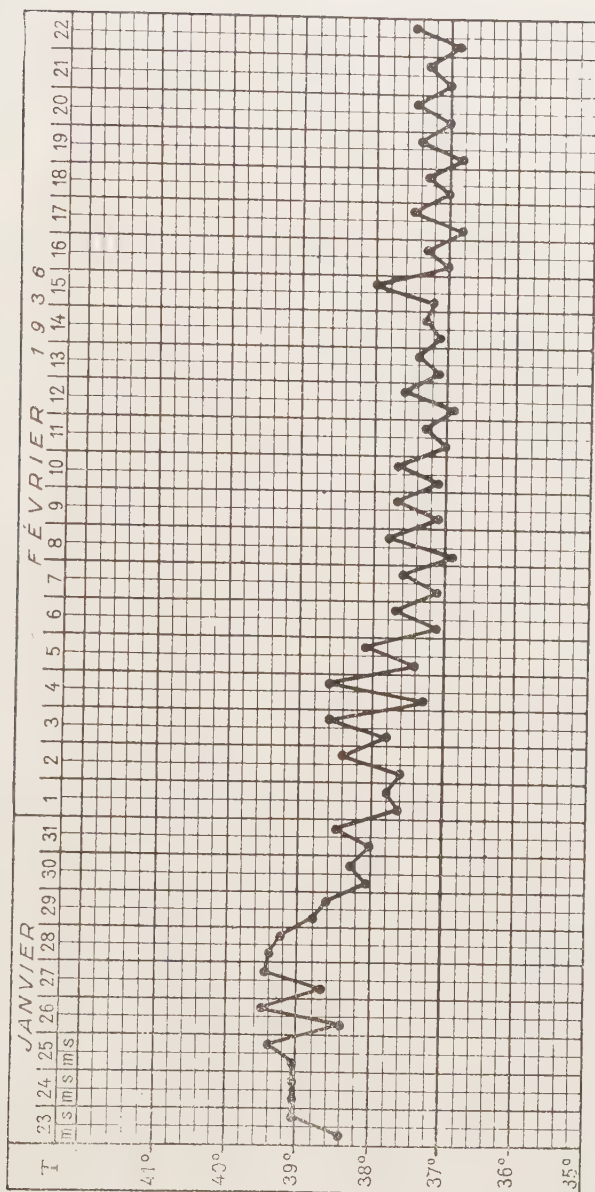
Le 15 février, la malade commence à se lever. Une injection de 2 cc. d'anatoxine est bien supportée. La température reste à 36°9 le matin et 37° le soir.

Quelques jours plus tard, notre convalescente quitte le service, parfaitement guérie.

L'action heureuse de l'anatoxine, qui fut employée *seule*, n'est pas niable. Il s'agissait, en effet, d'une affection sévère, avec atteinte profonde de l'état général. Or, deux jours après la première injection, la température s'est mise à baisser. L'asthénie s'est atténuée et la céphalée a disparu. Les injections suivantes ont consolidé l'amélioration et ont amené, semble-t-il, une guérison relativement prompte.

★★

Ce n'est qu'en multipliant les observations qu'on pourra se faire une idée précise sur le rôle de l'anatoxine. Celles qui ont été publiées jusqu'à ce jour, notamment par MM. DEBRÉ,



CAROLI et P. MERKLEN paraissent être entièrement favorables à l'anatoxithérapie.

Nous allons voir comment l'étude de la formation de l'immunité, au cours des staphylococcies, et son mécanisme va confirmer cette opinion.

Le sérum antistaphylococcique

A diverses reprises, plusieurs auteurs ont employé, comme nous venons de le voir, du sérum antistaphylococcique pour combattre les septicémies. A première vue, il semble très judicieux de faire appel au sérum pour traiter une infection aiguë. En réalité, l'immunisation que confère le sérum est vraiment peu importante, et d'autre part, l'anatoxine engendre l'apparition de l'immunité dans un délai si court et à un taux si élevé qu'il nous semble préférable de s'adresser toujours à l'anatoxine staphylococcique.

Quoi qu'il en soit, nous allons examiner brièvement comment s'opère la production du sérum antistaphylococcique.

La technique suivie est calquée sur celle établie par G. RAMON et couramment employée, depuis longtemps, pour la production intensive de l'antitoxine diphtérique.

Pour l'immunisation des animaux, G. RAMON et R. RICHOU utilisent successivement l'anatoxine et la toxine staphylococciques, selon le protocole que voici :

Première injection : 20 cc. anastaphylotoxine additionnée de tapioca.

Deuxième injection : 50 cc. anastaphylotoxine additionnée de tapioca.

Troisième injection : 100 cc. anastaphylotoxine additionnée de tapioca.

Quatrième injection : 150 cc. toxine staphylococcique + tapioca.

Cinquième injection : 200 cc. toxine staphylococcique + tapioca.

Sixième injection : 300 cc. toxine staphylococcique + tapioca.

Septième injection : 350 cc. toxine staphylococcique + tapioca.

Les injections sont faites dans le tissu conjonctif sous-cutané tous les six ou sept jours, parfois tous les quatre ou cinq jours.

Les réactions observées à la suite des injections sont très variables. Les réactions locales, le plus souvent assez accusées du fait de la présence du tapioca, consistent en œdèmes plus ou moins persistants. Les réactions générales sont d'ordinaire modérées : température aux environs de 39°, parfois atteignant 40°, inappétence passagère, etc.

Au début de ces essais, G. RAMON avait injecté d'emblée la toxine à l'un des chevaux ; les réactions furent très sévères. Aussi, instruit par cette expérience, effectue-t-il d'abord plusieurs injections d'anatoxine et continue-t-il par la toxine. G. RAMON et R. RICHOU ont soin d'ailleurs de choisir, pour la production du sérum antistaphylococcique, des chevaux dont le sérum renferme, avant toute intervention, de l'antitoxine spécifique d'origine naturelle.

Afin d'être renseignés quant à la marche de la production de l'antitoxine staphylococcique, au cours de l'immunisation, on pratique des saignées d'épreuve chez les animaux après chaque injection et immédiatement avant la suivante. Les dosages sont effectués en utilisant soit la méthode hémolytique, soit la méthode de floculation ou les deux méthodes concurremment. L'exemple suivant montre la progression de l'immunité antitoxique :

Taux de l'antitoxine staphylococcique (unités) :

Avant la première injection.....	+2 — 3
7 jours après la première injection (25 cc. anatoxine+tapioca)	+20 — 30
7 jours après la deuxième injection (50 cc. anatoxine+tapioca)	+40 — 50

7 jours après la troisième injection (100 cc. toxine+tapioca)	+150 — 200
7 jours après la quatrième injection (150 cc. toxine+tapioca)	+175 — 200
6 jours après la cinquième injection (200 cc. toxine+tapioca)	+200 — 250
6 jours après la sixième injection (300 cc. toxine+tapioca)	+200 — 250
10 jours après la septième injection (350 cc. toxine+tapioca)	+150 — 200

Ainsi, d'après cet exemple, la production d'antitoxine subit donc une progression constante sous l'influence des injections successives d'antigène. On remarque cependant que le pouvoir antitoxique du sérum peut baisser malgré la réinjection d'une nouvelle dose d'antigène, dans l'exemple ci-dessus après la septième injection. C'est un phénomène que G. RAMON a pu observer maintes fois au cours de la production des antitoxines diphtérique et tétanique.

La valeur moyenne des sérums antistaphylococciques ainsi préparés est comprise entre 150 et 300 unités. Les titres maxima enregistrés ont été de 450 et 500 unités.

G. RAMON et R. RICHOU ont eu l'occasion d'immuniser des chevaux avec des échantillons de toxine (ou d'anatoxine) obtenus en partant de souches diverses de staphylocoques. L'antitoxine s'est révélée spécifiquement et quantitativement la même, quelle que soit l'origine de l'antigène utilisé. Sa valeur s'est, en général, montrée en rapport avec le pouvoir antigène intrinsèque plus ou moins élevé des échantillons de toxine injectés au cheval.

L'action expérimentale du sérum a déjà été envisagée par divers auteurs et en particulier par D. COMBIESCO, G. ISTRATI, A. POP, N. COMBIESCO et M. ILIESCO, qui ont constaté que le sérum antistaphylococcique injecté au lapin le protège contre l'infection staphylococcique. Pour H. BONNET, S. THIEFFRY et Mlle C. MONTEFIORE, la protection est complète. Elle est d'autant plus marquée que l'injection protectrice est plus rapprochée de l'injection virulente. Seuls survivent les animaux qui ont reçu en même temps le sérum et le microbe infectant.

Le sérum injecté 24 heures avant le germe virulent ne protège qu'imparfaitement les animaux. Au bout de quarante-huit heures après l'injection de sérum, le sang circulant ne renferme plus qu'un taux très minime d'antitoxine. Si l'infection d'épreuve est produite à ce moment, l'action protectrice du sérum est complètement inopérante.

L'avenir dira quelle est l'efficacité du sérum et son degré. Mais dès maintenant, on peut affirmer qu'il ne faut jamais injecter du sérum sans l'associer à l'anatoxithérapie qui, seule, réalise comme nous allons le voir dans le chapitre suivant, une immunité élevée et durable, bien supérieure à celle que peut apporter au malade l'immunisation passive au moyen du sérum. Nous verrons d'ailleurs que l'injection d'anatoxine est suivie et cela assez rapidement d'une production abondante d'antitoxine.

CHAPITRE III

RECHERCHES SEROLOGIQUES ET IMMUNOLOGIQUES CHEZ LES SUJETS TRAITES PAR L'ANASTAPHYLOTOXINE

La toxine et son dérivé formolé, l'anatoxine, entraînent, comme nous l'avons vu, la formation d'une antitoxine spécifique facilement décelable dans le sérum par des procédés de laboratoire, bien définis à l'heure actuelle.

Au cours de nos deux années de vaccinothérapie antistaphylococcique à l'Hôpital Pasteur, nous avons été naturellement conduit à rechercher chez nos malades l'antitoxine engendrée par les injections d'anatoxine et nous avons essayé de dégager peu à peu le rôle exact que jouait l'antitoxine staphylococcique dans la formation de l'immunité.

Voyons d'abord, au préalable, les méthodes qui permettent de doser l'antitoxine staphylococcique.

Méthodes employées pour le dosage de l'antitoxine staphylococcique

Au cours de nos premières tentatives de traitement des staphylococcies externes par l'anatoxine, nous avons titré le sérum des malades par la méthode intra-dermique. Puis, nous lui avons préféré la méthode hémolytique plus maniable et plus rapide. Les deux méthodes nous ont toujours donné des résultats concordants.

MÉTHODE HÉMOLYTIQUE

On procède de la manière suivante, pour le dosage hémolytique :

Dans une série de tubes à hémolyse, on introduit la quantité fixe de toxine correspondant à la dose test hémolytique ⁽¹⁾ ou à une fraction de cette dose et des quantités décroissantes du sérum à titrer, par exemple 1 cc., 0 cc. 5, 0 cc. 2, 0 cc. 15. Chaque tube, préalablement ramené au volume de 2 cc., est additionné d'une goutte de globules rouges de lapin, lavés trois fois et dilués au 1/3, qui sert d'indicateur de la réaction. Après agitation, les tubes sont placés pendant une heure à l'étuve à 37°. Ils sont ensuite retirés de l'étuve et laissés une heure à la température du laboratoire. On fait alors la lecture de l'hémolyse.

Le dernier tube non hémolysé indique la valeur antitoxique du sérum en unités internationales.

Exemple.

Sérum (en cc.).	1	0,5	0,4	0,25	0,1	0,08	0,05	0,025
Toxine (dilution au 1/10).	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23	0,23
Hémolyse	0	0	0	0	+	+	+	+
Titration en unités antitoxiques.	0,1	0,2	0,25	0,4	1	1,25	2	4

La valeur antitoxique de ce sérum exprimée en unités internationales est comprise entre 0,4 et 1 unité par cc.

Pour obtenir une approximation plus parfaite, il suffira de renouveler l'expérience en faisant des dilutions de sérum au 1/5, au 1/6, au 1/8, au 1/10 ; si dans le tube contenant la dilution au 1/8, nous n'observons pas d'hémolyse, notre sérum titrera 0,8 unité antitoxique.

Une remarque s'impose d'emblée : de nombreux sérums hémolysent les globules rouges de lapin. C'est ainsi que 50 %

(1) La dose test-hémolytique est la plus petite quantité de toxine qui, ajoutée à 1 unité antitoxique, est encore capable d'hémolyser 1 goutte de globules rouges de lapin.

des sérums de cheval et de porc, purs ou dilués au 1/2, possèdent la propriété d'hémolyser ces globules.

Cette propriété est encore plus marquée pour les sérums de bœuf, de mouton et de chien dont les dilutions au 1/4 et au 1/5 sont encore hémolytiques.

Lorsque l'on cherche l'antitoxine dans le sérum de ces animaux par la méthode hémolytique, il faut être averti de ce fait ; en effet, les hémolysines naturelles des sérums peuvent masquer la présence de l'antitoxine antihémolytique.

D'ailleurs le chauffage des sérums à 55° pendant vingt minutes suffit à faire disparaître les hémolysines anti-lapin, sans altérer l'antitoxine staphylococcique.

La détermination du titre antitoxique des sérums par la méthode hémolytique est simple, facile et exacte ; donnant des résultats immédiats et rapides, elle doit précéder la méthode intra-cutanée qui lui servira de contrôle. Elle permet ainsi d'éviter les nombreuses injections que nécessiterait le titrage, par la méthode intradermique, d'un sérum inconnu, en donnant une base pour l'établissement des dilutions de ce sérum.

★ ★

MÉTHODE INTRA-DERMIQUE

Basée sur l'action dermat toxique de la toxine staphylococcique, la méthode intra-dermique consiste à rechercher la dose de sérum qui ajoutée à une certaine quantité de toxine neutralise son action escarrifiante pour le derme du lapin. Dans ce but, on injecte dans la peau d'un lapin préalablement épilé, et sous le volume de 2/10 de cc., des mélanges de sérum ou de dilutions du sérum à titrer et des quantités de toxine correspondant à la dose d'épreuve cutanée ⁽¹⁾ ou à des fractions de cette dose.

(1) La dose d'épreuve cutanée (dose-test) est la quantité de toxine qui, mélangée à 0,1 unité antitoxique, détermine sur le lapin une nécrose légère, mais caractéristique.

La lecture des réactions est faite au bout de vingt-quatre à quarante-huit heures.

Voici, par exemple, l'un de nos essais effectués avec une toxine dont la dose d'épreuve cutanée est 0,025.

TITRE CORRESPONDANT	1 UNITÉ	2 UN.	3 UN.	4 UN.
Toxine (en cc.)	0,025	0,025	0,025	0,025
Sérum (en cc.)	1/10	1/20	1/30	1/40
Réaction	»	»	»	Nécrose

Titre du sérum : +3-4 unités.

La méthode de floculation ne peut être employée que pour des sérums relativement riches en antitoxine staphylococcique, titrant au moins 5 unités au centimètre cube.

La technique est simple. Dans des petits tubes contenant une dose connue de toxine staphylococcique, par exemple, 2 cc. de toxine ou de dilutions de toxine titrant 5 unités, soit 10 unités au total, on introduit des quantités variables de sérum à titrer. On place les tubes à l'étuve à 45°. D'après le principe de la méthode, la floculation initiale indiquant le mélange dans lequel la toxine et l'antitoxine se sont mutuellement saturées, donne le titre de l'antitoxine.

Voici un schéma de titrage :

Quantité de toxine en unités antigènes	10	10	10	10	10	10	10
Volume du sérum à titrer.	2,5	2	1,5	1	0,75	0,5	0,4
Titre correspondant du sérum (en unités antitoxiques)	4	5	6,6	10	13,3	20	25
Floculation initiale				(×)			

Le titre du sérum examiné est donc : 10 unités antitoxiques.

AUTRE PROCÉDÉ PRATIQUE DE RECHERCHE DE L'IMMUNITÉ.

L'INTRA-DERMO-RÉACTION A LA TOXINE STAPHYLOCOCCIQUE CHEZ L'HOMME

Le dosage de l'antitoxine staphylococcique, soit par la méthode intra-cutanée, soit par la méthode hémolytique que

nous venons de décrire, ne pouvait être effectué jusqu'ici que par des laboratoires spécialisés et rompus à ce genre de recherches. Il exige, en effet, des animaux de laboratoire nombreux et des manipulations précises et longues.

Or, nous souvenant des avantages apportés par la réaction de SCHICK pour la détermination de l'immunité anti-diphthérique, nous nous sommes demandé avec le Docteur BOCAGE si une intra-dermo-réaction à une substance d'origine staphylococcique pouvait nous renseigner sur la sensibilité ou sur l'immunité au staphylocoque. Des essais faits par l'un de nous, il y a deux ans, avec des émulsions de corps microbiens tués par la chaleur, n'avaient donné que des résultats confus et contradictoires. Divers auteurs se sont déjà préoccupés de cette question : KOBAK et PILOT ont étudié les réactions des nourrissons et des adultes à l'injection intra-dermique de filtrats de staphylocoques dorés et de vaccins ; les nouveau-nés et les jeunes nourrissons ne réagissent pas, alors que les adultes présentaient une réaction positive dans 95 à 98 % des cas ; le pourcentage des cas positifs chez les enfants s'élevait avec l'âge. Plus récemment, Robert DEBRÉ, BONNET, THIEFFRY et SABETAY ont fait, à des sujets d'âge différent, des injections intra-dermiques de toxine. A leur avis, la réaction cutanée qui apparaît en quelques heures pour disparaître rapidement ne peut être qu'une réaction d'allergie. CARLINFANTI a étudié chez le cobaye la relation entre la teneur du sérum en antitoxine staphylococcique et la réaction du derme à la toxine staphylococcique. Il conclut à une correspondance assez stricte entre l'intensité de l'intra-dermo-réaction et le degré d'immunité.

Personnellement, nous avons repris la question en utilisant, sur les conseils de G. RAMON, une toxine de préparation récente, obtenue par lui à Garches, dont la dose-test hémolytique était de 0,125.

Au préalable, R. RICHOU avait bien voulu effectuer le dosage d'antitoxine staphylococcique dans le sérum de 43 sujets à éprouver. Nous avons préparé extemporanément une dilution au 1/100^e en eau physiologique. Une partie fut chauff-

fée à 100° durant 10 minutes. Comme pour la réaction de Schick, nous avons injecté 0,1 cc. à la face externe du bras, au niveau de la région deltoïdienne — toxine non chauffée du côté droit — toxine chauffée à gauche.

RÉSULTATS. — La réaction positive est précoce. Dès la huitième à la dixième heure, on peut commencer à la lire, avec maximum en 24 heures. Elle est formée d'une papule de diamètre variable, entre 20 et 30 mm., rouge, indurée, le plus souvent prurigineuse.

Elle dure de 3 à 4 jours et davantage, nous avons pu faire des lectures au bout d'une semaine. Souvent, le cycle évolutif se termine par une fine desquamation. Du côté gauche, où l'on a injecté une dilution de toxine chauffée, il se forme une très petite papule qui disparaît d'ordinaire en quelques heures.

Si la réaction est négative, il ne se produit, le plus souvent, rien. Nous avons considéré comme négative la réaction formée d'une papule de très petit diamètre s'effaçant en 5 à 6 heures.

Quelquefois les réactions sont identiques aux deux bras : les papules sont de même aspect, de même diamètre, et subissent une évolution identique. Il s'agit de pseudo-réactions d'ordre allergique dues aux substances que renferme le bouillon.

Nous avons résumé quelques observations dans le tableau ci-après, en comparant les résultats de l'intra-dermo-réaction et la teneur du sérum en antitoxine.

En résumé, la réaction est toujours positive quand le taux d'antitoxine est inférieur à trois unités, et le plus souvent négative quand ce chiffre est dépassé. Il y a donc, ainsi que la théorie pouvait le faire prévoir, parallélisme étroit entre les résultats de la réaction du derme à la toxine staphylococcique, et ceux du titrage de l'antitoxine du sérum. Dans un seul cas — il s'agissait d'une ostéomyélite — le malade réagissait encore à la toxine bien que le pouvoir antitoxique de son sérum dépassait trois unités. Le résultat de l'intra-

dermo-réaction ne nous donne sans doute qu'une idée qualitative et non quantitative de l'immunité anti-staphylococcique, mais, pouvant être pratiquée par le clinicien lui-même, cette épreuve lui apportera des renseignements qui pourront être utiles pour l'établissement et la conduite du traitement des staphylococcies par l'anatoxine spécifique.

Nom du malade	Age en années	Nature de l'affection	Etat clinique	Résultats sérologiques	Résultats de l'intradermoréaction
M. J. A.	24	Furonculose.	En traitement.	+ 1-2	Positive.
M. M. R.	29	Furonculose.	Guérison.	+ 30-50	Négative.
M. J. M.	40	Furonculose.	En traitement.	+ 0,20-0,50	Positive.
M ^{me} G.G.	38	Furonculose.	En traitement.	+ 0,20-0,50	Positive.
M. L. C.	61	Furonculose.	En traitement.	+ 1-2	Positive.
M. C.	50	Furonculose.	Guérison.	+ 5-7	Négative.
M ^{me} L.	62	Furonculose.	Guérison momentanée, petite récidive.	+ 2-3	Positive.
M. C. T.	19	Furonculose.	Guérison.	+ 5-7	Négative.
Mlle O.K.	22	Indemne de toute affection staphylococcique.	--	+ 0,20-0,50	Positive.
M. R.	42	Ostéomyélite.	En cours de traitement.	+ 3-5	Légèrement positive.
M. L.	17	Acné	En traitement.	+ 0,20-0,50	Positive.
M. L.	20	Furonculose.	Guérison.	+ 3-5	Fausse réaction.

TITRE INITIAL DU SÉRUM EN ANTITOXINE STAPHYLOCOCCIQUE (ANTITOXINE NATURELLE)

Comme nous le verrons dans les tableaux qui vont suivre, nous nous sommes préoccupé de rechercher, dès le début de

nos essais, chez les malades atteints d'affections staphylococciques, l'antitoxine spécifique, avant toute thérapeutique anatoxique.

En moyenne, le titre du sérum en antitoxine varie de 0,1 à 2 unités internationales. G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOV et PANNEQUIN ont recherché également, avant le début de l'immunisation, chez 115 individus le taux de l'antitoxine sérique d'origine naturelle. Il variait entre 0,1 à 10 unités ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

0,1 à 0,2	0,2 à 0,5	0,5 à 1	1 à 2	2 à 3	3 à 5	5 à 7	7 à 10	10
5 cas	46 cas	28 cas	18 cas	12 cas	2 cas	2 cas	1 cas	1 cas
(68,7 %)			15,6 %	10,4 %	5,2 %			

On remarquera que dans 5 % des cas, le taux de l'antitoxine naturelle est particulièrement élevé.

Plusieurs auteurs, tant en France qu'à l'étranger, ont observé que les malades atteints d'ostéomyélite avaient un taux d'antitoxine nettement supérieur à la normale. Nous avons eu l'occasion de titrer plusieurs sérums d'ostéomyélitiques, que nous avait confiés le Docteur FÈVRE, chirurgien des hôpitaux de Paris. En général, le taux d'antitoxine atteignait et dépassait souvent 3 unités.

DOLMAN a obtenu, dans 59 cas d'ostéomyélite subaiguë et chronique, un titre initial de 5 à 6 unités et exceptionnellement de 10 unités. MURRAY a trouvé un titre de 11 unités dans 7 cas d'ostéomyélite. Dans 5 cas envisagés par NÉLIS et PONCELET, le taux de l'antitoxine était compris entre 0,8 et 1,5 unité internationale et dans 2 cas, il dépassait 3 unités.

Ainsi l'opinion générale s'accorde à reconnaître que les malades atteints d'ostéomyélite présentent presque toujours

un taux élevé d'antitoxine naturelle. Nous pouvons faire chez l'animal une constatation analogue : des cobayes, en contact permanent avec le staphylocoque, acquièrent peu à peu de l'immunité.

G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHITCH ont bien montré que chez les cobayes qui, dans les conditions d'habitat dans lesquelles ils vivaient jusque-là, n'avaient pu acquérir l'immunité antistaphylococcique, celle-ci apparaît et se développe très rapidement lorsqu'ils sont placés dans des conditions nouvelles, favorables. En particulier, des cobayes mis en contact permanent avec d'autres qui tous, possédaient un degré relativement élevé d'immunité antistaphylococcique naturelle ont eu un taux d'antitoxine sérique qui est passé en 10 semaines de 0,1 unité à plusieurs unités et qui a même atteint chez quelques-uns 7 unités.

De plus, les auteurs ont cherché à provoquer la formation d'antitoxine staphylococcique chez le cobaye au moyen de l'infection staphylococcique réalisée artificiellement, en badigeonnant à diverses reprises les muqueuses buccale et pharyngée d'un certain nombre de cobayes à l'aide de deux souches de staphylocoques toxigènes.

Immédiatement avant l'expérience, on s'était assuré que ces cobayes ne renfermaient pas dans leur sérum de trace d'antitoxine staphylococcique.

L'antitoxine est apparue dans un délai relativement rapide dans les sérums de 3 des cobayes infectés par voie buccale. Son apparition semble bien être la conséquence de l'infection staphylococcique artificiellement produite.

Ainsi, tant chez l'homme que chez l'animal, l'infection occulte par le staphylocoque entraîne l'apparition dans le sérum d'une antitoxine spécifique.

Que devient l'antitoxine staphylococcique au cours du traitement anatoxique, sans préjuger ici de son rôle dans l'immunisation du malade ?

Dans un groupe d'expériences récentes, fort remarquables, G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOU et Chr. PANNEQUIN ont

examiné comment se développait l'immunité antitoxique et ont recherché les facteurs qui entraînaient l'immunisation optima au cours de l'anatoxithérapie.

Ils ont notamment effectué des traitements de staphylococcies cutanées, à l'aide d'anatoxine staphylococcique, en faisant varier le nombre d'injections, l'intervalle entre chacune d'elles et les doses d'anastaphylotoxine.

Certains sujets n'ont reçu qu'une seule injection. Un autre groupe de malades fut vacciné par deux injections, et ainsi, jusqu'à sept injections.

L'intervalle entre les injections oscille entre deux et huit jours.

Nous citerons quelques exemples, qui puissent être appliqués utilement en clinique.

L'immunisation par trois injections d'anatoxine a donné les résultats suivants :

IMMUNISATION PAR TROIS INJECTIONS D'ANATOXINE

6 sujets ont reçu, à 7 jours d'intervalle, 3 injections d'anatoxine aux doses de 0 cc. 25, 0 cc. 50 et 2 cc. Dose totale : 2 cc. 75.

Le titrage de l'antitoxine a été effectué 19 jours après la première injection, soit 5 jours après la fin de l'immunisation.

Voici les résultats obtenus :

N° des cas	N° 2	N° 4	N° 11	N° 12	N° 21	N° 30
Taux initial	0,35	0,75	0,2	0,35	0,35	0,35
Après 5 jours	8,5	5	12,5	4	12,5	4

2) 8 sujets ont reçu, à 2 jours d'intervalle, 3 injections d'anatoxine de 0 cc. 25, 0 cc. 50 et 2 cc. Dose totale : 2 cc. 75.

Le titrage de l'antitoxine a été effectué 12 jours après la fin de l'immunisation.

Chez 5 sujets, un dosage ultérieur a pu être effectué, pour les uns 19 jours, pour les autres 79 jours après la fin des injections d'anastaphylotoxine.

Voici les résultats obtenus :

N° des cas	N° 59	N° 60	N° 61	N° 62	N° 63	N° 65	N° 66	N° 67
Taux initial	0,75	+10	0,5	0,5	1,5	0,5	0,15	0,15
Après 12 jours.....	22,5	22,5	27, 5	17,5	8,5	8,5	17,5	12,5
Après 19 jours.....	17,5							8,5
Après 79 jours.....	17,5		6		8,5		6	

3) 10 sujets ont reçu, à 2 ou 3 jours d'intervalle, 3 injections d'anatoxine de 0 cc. 50, 1 cc., puis 2 cc. Dose totale : 3 cc. 50 en 4 à 6 jours.

Le titrage a été effectué une première fois 2 jours ; une deuxième fois de 5 à 7 jours ; une troisième fois de 19 à 30 jours ; une quatrième fois de 60 à 90 jours après la fin de l'immunisation. Voici les résultats obtenus :

[illegible]

4) 2 sujets ont reçu, à 2 jours d'intervalle, 3 injections d'anatoxine de 1 cc. ; 1 cc. puis 2 cc. Dose totale : 4 cc. en 4 jours.

Le titrage a été effectué une première fois 4 jours et une deuxième fois 19 jours après la fin de l'immunisation.

Le sérum du sujet n° 55 a pu être titré une troisième fois, 80 jours après la fin de l'immunisation. Voici les résultats obtenus :

Numéro des cas	N° 55	N° 56
Taux initial	1,5	0,35
Après 4 jours.....	4	17,5
Après 19 jours.....	20	15
Après 80 jours.....	17,5	

L'immunisation par 7 injections d'anatoxine a engendré les taux d'antitoxine que nous allons indiquer :

3 sujets ont reçu, à 7 jours d'intervalle, 7 injections d'anatoxine aux doses de : 0 cc. 25, 0 cc. 50, 2 cc., 2 cc., 2 cc., 2 cc., 2 cc. Dose totale = 10 cc. 75.

Les dosages ont été pratiqués 4 jours après la troisième injection, 5 jours après la sixième et 11 jours après la dernière.

Voici les résultats obtenus :

Numéro des cas	N° 5	N° 16	N° 20
Taux initial	0,75	0,75	0,75
4 jours après la 3 ^e injection	22,5	7	10
5 jours après la 6 ^e injection	17,5	8,5	12,5
11 jours après la fin des injections	17,5	12,5	12,5

Enfin, G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOU et Ch. PANNEQUIN ont étudié l'immunisation par association du vaccin antityphoparatyphoïdique et de l'anastaphylotoxine.

7 sujets ont reçu de 1 à 3 injections de 1 cc. de vaccin antityphoparatyphoïdique T. A. B. de l'Institut Pasteur, mélangé extemporanément à des doses variables d'anastaphylotoxine.

1. Un premier sujet (n° 93), dont le taux antitoxique initial était de + 0,35, reçoit une seule injection de 1 cc. d'anatoxine + 1 cc. T. A. B.

Le taux antitoxique s'élève à 22 unités, 19 jours plus tard.

2. Deux sujets (n° 88 et 103) reçoivent, à 7 jours d'intervalle, 1 cc. T. A. B. + 0 cc. 25 d'anatoxine, puis 1 cc. T. A. B. et 0 cc. 50 d'anatoxine (dose totale d'anatoxine : 0 cc. 75).

Le taux initial passe chez le premier de 2 à 6 et chez le second de 6 à 27,5 unités, 12 jours après la 2^e injection.

Le taux du n° 103 atteignait 40 unités, 37 jours plus tard.

3. Enfin, 4 sujets reçoivent, à 7 jours d'intervalle, 3 injections comprenant chaque fois 1 cc. de T. A. B. + 0 cc. 25, 0 cc. 50 et enfin 2 cc. d'anatoxine (dose totale d'anatoxine : 2 cc. 75).

Les taux antitoxiques ont été recherchés 5 jours après la troisième injection.

Voici les résultats obtenus :

Numéro des cas	N° 90	N° 96	N° 97	N° 102
Taux initial	2,5	0,35	0,3	0,75
5 jours après l'immunisation	8,5	2,5	12,5	27,5
32 jours après l'immunisation				27,5



EXAMEN DES RÉSULTATS DÉDUCTIONS PRATIQUES ET THÉORIQUES

L'examen des résultats obtenus permet un certain nombre de déductions d'ordre pratique et théorique.

La lecture des tableaux précédents a montré aux auteurs que, chez leurs 80 sujets, l'immunisation par l'anatoxine staphylococcique détermine constamment une production d'antitoxine spécifique dans le sang.

L'intensité et la rapidité de la réponse antitoxique varient avec la quantité d'anatoxine utilisée, le rythme des vaccinations, la teneur initiale en antitoxine d'origine naturelle, avec « l'aptitude » particulière du sujet.

L'injection unique de 0 cc. 50 d'anatoxine provoque une formation d'antitoxine qui est déjà appréciable dès le 7^e jour et atteint progressivement son maximum. L'élévation du titre antitoxique est de 4 à 20 fois la valeur initiale du taux antitoxique, correspondant à l'immunisation naturelle.

L'injection de 0 cc. 50 puis de 1 cc. d'anatoxine, à 7 jours d'intervalle, détermine une réponse antitoxique plus marquée et plus rapide, puisque, dès le 12^e jour, l'élévation du titre antitoxique atteint 4 à 35 fois le taux de l'antitoxine d'origine naturelle.

L'immunisation par 3 injections successives d'une dose totale de 2 cc. 75 d'anatoxine donne des résultats variables, selon les intervalles de temps entre les injections.

Lorsque les intervalles sont de 7 jours, le taux antitoxique atteint le 19^e jour après le début de l'immunisation de 10 à 50 fois le taux initial (antitoxine naturelle).

Lorsque les intervalles sont de 2 à 3 jours, le titre antitoxique est le 19^e jour de 7 à 150 fois plus fort que le taux initial avec des valeurs absolues de 15 à 25 unités chez 5 sujets sur 8. Les taux antitoxiques sont sensiblement de même

ordre, lorsque l'on effectue, aux mêmes intervalles de 2 à 3 jours, 3 injections correspondant à 3 cc. 50 et 4 cc. au lieu de 2 cc. 75.

★★

Du point de vue théorique on constate dans le développement rapide de l'immunité antistaphylococcique, soit après une seule injection, soit sous l'influence de deux ou trois injections rapprochées d'anatoxine, *une différence notable* avec ce qui se passe dans d'autres domaines, par exemple dans celui de l'immunité antidiphtérique et surtout dans celui de l'immunité antitétanique. On sait en effet que, comme G. RAMON l'a établi en déterminant les conditions optima des vaccinations contre la diphtérie et le tétanos et en fixant à trois semaines l'intervalle entre les injections d'anatoxine spécifique, la production de l'antitoxine diphtérique et de l'antitoxine tétanique est relativement lente après la première injection d'anatoxine ; cette première injection étant en quelque sorte « préparante », un certain délai doit la séparer de la seconde qui joue alors le rôle d'injection « déchaînante » de la production de l'antitoxine ⁽¹⁾. Ce n'est, rappelons-le, que chez certains sujets possédant déjà des traces d'immunité antidiphtérique naturelle que l'antitoxine diphtérique se développe plus rapidement et plus intensément après une seule injection d'anatoxine.

Pourquoi cette différence entre la vitesse de développement de l'immunité antistaphylococcique, d'une part, et celui des immunités antidiphtérique et antitétanique, d'autre part.

Il résulte des recherches de G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOU et PANNEQUIN et de celles effectuées antérieurement, que la plupart des individus et on peut dire tous les adultes

(1) Soit dit en passant, ces faits et cette loi de l'immunité condamnent la pratique récemment innovée dans certains pays, de la vaccination antidiphtérique au moyen d'une seule injection d'anatoxine même renforcée dans son activité immunisante par l'addition d'une substance adjuvante telle que l'alun.

— nous l'avons déjà signalé — recèlent dans leur sérum une quantité plus ou moins importante d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle. Les adultes sont donc dans l'état de sujets qui antérieurement auraient reçu une ou plusieurs injections d'antigène staphylococcique, ils sont « préparés » et la première injection d'anastaphylotoxine est en réalité « déclenchante » et entraîne, de ce fait, une production rapide et abondante d'antitoxine spécifique, comme nous l'avons constaté. Il en est des adultes comme des sujets qui sont possesseurs d'un certain degré d'immunité antidiphthérique naturellement acquise et chez qui la production d'antitoxine diphthérique se montre, elle aussi, rapide et abondante après une première injection d'anatoxine diphtérique.

Cette vitesse de développement de l'antitoxine staphylococcique même après une seule injection d'anatoxine staphylococcique explique, par ailleurs et dans une certaine mesure, la prompte guérison des manifestations staphylococciques chez certains malades, dont quelques cliniciens se sont montrés surpris et dont ils avaient cru tirer un argument valable contre la thèse que nous soutenions et qui attribue un rôle important à l'immunité antitoxique dans le processus de guérison des staphylococcies.



Une constatation remarquable que l'on peut faire à la lecture de ces résultats *c'est la grande valeur de l'immunité antitoxique qui fait suite à l'immunisation associée au moyen du mélange d'anatoxine staphylococcique et de vaccin antityphoparatyphoïdique (T. A. B.).*

Des doses totales de 0 cc. 70 d'anastaphylotoxine associée à 2 cc. de vaccin antityphoïdique T. A. B. en deux injections, élèvent le taux de l'antitoxine staphylococcique jusqu'à 25 et 40 unités, chiffres qui n'ont jamais été atteints avec des doses analogues d'anatoxine injectées seules.

De même, une seule injection de 1 cc. d'anatoxine staphylococcique mélangée à 1 cc. de vaccin T. A. B. provoque la formation d'une quantité d'antitoxine correspondant à 20 unités, chiffre que les auteurs n'ont pas obtenu avec la même dose d'anatoxine seule.

Tout en confirmant à la fois l'exactitude du principe des vaccinations associées et la valeur de l'immunité antitoxique conférée par cette méthode, les résultats obtenus permettent d'escompter le bénéfice que l'on pourra retirer de l'emploi de formules de vaccinations associées dans la composition desquelles entrera l'anatoxine staphylococcique.

FORMATION ET DUREE DE L'IMMUNITE ANTITOXIQUE

Nous avons pu pratiquer chez plusieurs malades soumis au traitement anatoxique des dosages répétés tous les deux jours, pour étudier l'évolution de l'antitoxine staphylococcique.

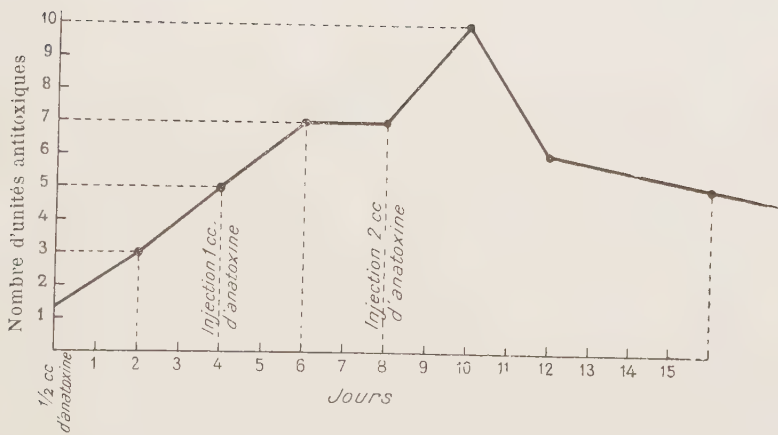
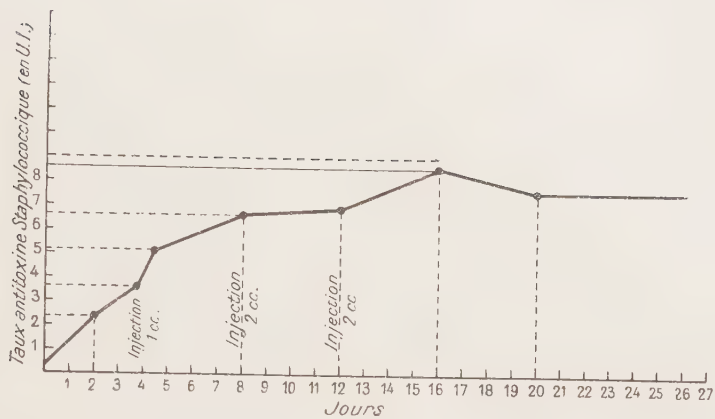
Le plus souvent, il existait dans le sang avant le traitement un taux d'immunité très faible sans doute, mais évident. A la suite de la première injection d'anatoxine staphylococcique, l'antitoxine tend à s'élever *très rapidement* puisque deux jours après l'injection, elle est environ dix fois plus élevée qu'avant le début du traitement.

Puis à chaque injection elle devient de plus en plus élevée. Elle semble atteindre son maximum trois à quatre jours après la fin de la vaccinothérapie.

Dès ce moment elle tend à décroître légèrement pour se stabiliser pendant plusieurs semaines et, souvent, pendant plusieurs mois. Ainsi, nous voyons avec quelle rapidité se forme l'antitoxine sous l'influence de l'anatoxine staphylococcique. Nous retiendrons particulièrement cette constatation dans le traitement des infections aiguës où il nous semble plus judicieux de faire appel à l'anatoxine plutôt qu'au sérum. Il faut pour le moins les associer, puisque

l'immunité que l'anatoxine confère est presque aussi rapide, beaucoup plus élevée et durable que celle engendrée par la sérothérapie.

Nous allons donner quelques exemples de l'évolution de l'antitoxine dans le sérum des sujets soumis au traitement anatoxique.



Lors des injections de rappel, l'antitoxine staphylococcique est généralement tombée à un taux minime, généralement entre 1 et 3 unités antitoxiques. Sous l'influence de l'injection supplémentaire (de 2 cc.), on voit l'antitoxine croître brusquement et s'élever à un taux moyen de 7 à 10 unités.

Il n'est pas besoin d'insister pour remarquer tout l'intérêt des injections de rappel. Comme dans le domaine de la vaccination antidiphtérique, elles permettent de conférer au sujet qui s'y soumet une immunité élevée, qui le protège efficacement.

Nous envisagerons maintenant quel rapport il existe entre le taux d'antitoxine sérique et l'immunité antistaphylococcique. Quel est le mécanisme de l'immunité ?

MECANISME DE L'IMMUNITE DUE A L'ANASTAPHYLOTOXINE

Dès nos premiers essais, nous nous sommes préoccupé de rechercher le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique qui aboutit à l'atténuation des troubles morbides et le plus souvent à la guérison chez les malades soumis au traitement anatoxique.

Il faut évidemment, pour cette étude, tenir le plus grand compte des propriétés pathogènes de l'agent microbien et, d'autre part, de la pathogénie des affections.

A l'heure présente, on peut concevoir le pouvoir pathogène du staphylocoque comme la résultante de deux propriétés : la virulence et le pouvoir toxigène.

Il en est, à ce sujet, du staphylocoque comme du bacille diphtérique, avec ces différences toutefois que le staphylocoque possède, en général, un pouvoir toxigène relativement moins élevé que le bacille diphtérique, mais est doué d'une virulence nettement plus étendue que ce dernier, puisqu'il peut pénétrer dans l'intimité de l'organisme, s'y multiplier et s'y installer (septicémie, ostéomyélite), alors que le bacille

diphthérique exerce sa virulence localement, « pour ainsi dire en dehors du corps », comme le montraient E. Roux et A. YERSIN dès 1888. Par contre, disons-le dès maintenant, le pouvoir toxique du staphylocoque s'exerce surtout localement, il a un effet marqué sur les tissus et cellules qui avoisinent le foyer d'infection constitué.

Il y a peu de temps encore, on pouvait mettre en doute, en ce qui concerne le staphylocoque, *un pouvoir toxigène véritable*, car, selon l'expression imagée de Maurice NICOLLE, « il était difficile de lui faire cracher sa toxine ». Or, depuis quelques années, grâce surtout à BURNET, de Melbourne, on peut obtenir dans le milieu de culture une *exotoxine vraie*.

Sans doute, virulence et pouvoir toxigène sont des plus variables suivant les souches de staphylocoques, d'où la différence du pouvoir pathogène entre les souches ; mais il est clair qu'un staphylocoque très virulent peut se montrer très nocif, même si son aptitude toxigène est peu prononcée ⁽¹⁾, car, grâce à sa forte virulence, c'est-à-dire à ce pouvoir exagéré de multiplication qu'il possède, il accroît en même temps sa puissance toxigène. De plus, le pouvoir toxigène n'est pas sans apporter son appui à la virulence car, nous le verrons, par son action propre sur les tissus, il facilite la pullulation du germe.

En définitive, comment agit le staphylocoque dans l'organisme ? Sinon surtout grâce au poison spécifique qu'il élabore, peut-être mieux encore *in vivo* qu'*in vitro*, et dont on connaît les propriétés lytiques vis-à-vis de nombreuses cellules (globules rouges, globules blancs, etc.). le pouvoir nécrosant vis-à-vis de certains tissus, l'action neurotrophe, etc... Ajoutons que la toxine apparaît bien comme l'*élément patho-*

(1) Si peu prononcée même qu'elle est à peine décelable par les moyens dont nous disposons. D'ailleurs, il en est de même, toutes proportions gardées, du bacille diphthérique. Si, en effet, certaines souches telles que le bacille diphthérique de Park et Williams fournissent, sur milieu approprié, une toxine qui tue le cobaye à la dose de 1/3.000^e de cc., d'autres souches, isolées depuis peu de temps, de diphthéries graves, donnent des toxines qui n'entraînent la mort de l'animal qu'à la dose de 1 cmc., parfois plus.

gène et l'antigène essentiels de la maladie staphylococcique. En effet, les expériences récentes de BONNET, THIEFFRY et de Mlle C. MONTEFIORE, ainsi que de E. CARLINFANTI, ont montré que le sérum des sujets atteints d'affections staphylococciques dévie presque toujours le complément en présence de toxine spécifique et rarement et d'une façon beaucoup moins intense, en présence du germe lui-même. Cela nous est une preuve que la toxine prend une part prépondérante dans les phénomènes de l'immunité antistaphylococcique comme dans la pathogénie des affections à staphylocoques.

★★

C'est donc bien surtout contre la toxine et contre les manifestations toxiques du staphylocoque, c'est-à-dire, dans la plupart des cas, contre l'intoxication tissulaire locale, que l'organisme doit lutter. Précisément, l'anatoxithérapie lui en fournit le moyen, grâce à l'antitoxine spécifique dont elle provoque la formation. Ainsi que nous l'ont montré nos recherches antérieures, l'antitoxine staphylococcique produite artificiellement chez les malades, comme celle due à l'immunisation naturelle d'ailleurs, se montre capable de neutraliser, dans ses différentes propriétés, la toxine staphylococcique. *Son action neutralisante s'exerce à des degrés variables, in vitro et in vivo, contre les échantillons d'exotoxine obtenus à partir des souches de staphylocoques les plus diverses.*

Se développant sous l'influence des injections d'anastaphylotoxine faites au malade, l'antitoxine spécifique arrive par la circulation jusqu'au niveau des foyers, neutralise la toxine qu'élaborent là les staphylocoques et qui diffuse dans les territoires voisins. Elle protège ainsi cellules et tissus contre l'action du poison staphylococcique. Les germes ne trouvant plus alors ce milieu éminemment favorable à leur culture que représentaient, pour eux, les cellules et tissus mortifiés, leur végétation, leur multiplication et, du même coup, l'élaboration de toxine, s'arrêtent. *Par ailleurs, la défense cellulaire, la phagocytose, jusque-là paralysées par la présence et*

par l'action agressive de la toxine (*leucocydyne*), s'exercent à nouveau sans entrave et, sous la protection de l'antitoxine (*antileucocydyne*), remplissent leur fonction habituelle stimulée peut-être elle-même par les injections d'anatoxine ; elles interviennent, d'une part, pour atteindre les germes dans leur vitalité et les faire disparaître, d'autre part, pour assurer la résorption des débris cellulaires et la réparation des lésions. Sans vouloir établir une assimilation complète, nous pouvons comparer ce processus à celui qui s'installe localement au niveau de la gorge chez le sujet atteint de diphtérie et soumis à la sérothérapie spécifique ou mieux encore à celui que l'on a décrit chez le sujet vacciné qui, malgré la possession d'un taux d'antitoxine, il est vrai relativement faible, présente une angine diphtérique cliniquement apparente, avec fausses membranes. Dans ce dernier cas, ainsi qu'il a été plusieurs fois signalé, on assiste, au niveau de la gorge, à l'atténuation des phénomènes toxiques locaux, à la limitation de l'escarre ; les fausses membranes tombent d'elles-mêmes, la muqueuse recouvre bientôt son intégrité et cela sous l'effet de l'antitoxine présente dans les humeurs à la suite de la vaccination.

Ainsi, comparable dans son rôle à l'antitoxine diphtérique, l'antitoxine staphylococcique, dont l'anatoxine entraîne la formation, a pour effet d'annihiler les méfaits locaux du poison, elle s'oppose à la pullulation des germes, favorise leur destruction par les agents de la défense cellulaire. *L'immunité antitoxique, qu'elle soit antistaphylococcique ou antidiphtérique ou d'une autre spécificité encore, se révèle donc, dans une certaine mesure, antimicrobienne.*

★★

Cependant, certains auteurs, par exemple FORSSMAN, TZANCK et ses collaborateurs, tout en reconnaissant la valeur de l'immunité conférée par l'anastaphylotoxine, pensent que l'antitoxine ne joue qu'un rôle très limité sinon nul dans l'immunité antistaphylococcique ; cette immunité serait, d'après FORSSMAN, sous la dépendance « d'anticorps dont les caractères sont encore inconnus ».

Il nous paraît, dès l'abord, bien difficile de ne pas reconnaître, dans les phénomènes d'immunité à l'égard de l'infection staphylococcique, un rôle important et sans doute primordial à l'antitoxine spécifique qui est capable *in vitro* comme *in vivo* de neutraliser le pouvoir toxique (hémolytique, leucocytotoxique, nécrosant, léthal, etc.) du ou des poisons que le staphylocoque élabore dans le bouillon de culture dans lequel il végète comme dans les tissus de l'organisme qu'il infecte. N'est-ce pas également le rôle de l'antitoxine diphtérique à l'égard de l'infection diphtérique ? Il est vrai que ce rôle a été mis en doute dans le passé à différentes reprises et l'on a mis souvent en avant l'influence d'hypothétiques « *anticorps microbiens* » dont la présence, pas plus que l'influence, n'ont jamais été démontrées. Les multiples expériences chez l'animal, les nombreux essais cliniques poursuivis au cours de ces dernières années, ont prouvé le peu de fondement de cette conception d'une immunité spécialement antimicrobienne et ont établi que l'immunité active provoquée par l'anatoxine diphtérique, comme l'immunité passive conférée par le sérum antidiphtérique, caractérisées l'une et l'autre par l'antitoxine spécifique uniquement et mesurées par le taux de cette antitoxine, sont bien effectives à l'égard de l'infection diphtérique elle-même.

G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHITCH, ont apporté dans les expériences qui vont suivre une nouvelle démonstration de la thèse émise par G. RAMON, A. BOCAGE, R. RICHOU et nous-même, en ce qui concerne le mécanisme de l'immunité antistaphylococcique.

★★

Ainsi que G. RAMON l'a indiqué avec P. NÉLIS et comme ce dernier l'a confirmé dans la suite, les animaux immunisés grâce à l'anastaphylotoxine, puis éprouvés au moyen de l'injection intraveineuse de staphylocoques vivants, font preuve d'une survie manifeste sur les témoins.

Déjà, d'autres auteurs, en particulier O. GENGOU, avaient constaté que l'anatoxine staphylococcique de leur prépara-

tion confère au lapin une résistance relative vis-à-vis de l'infection provoquée par l'injection de staphylocoques dans la veine, mais cependant ne prévient pas les conséquences mortelles de cette infection.

G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHITCH ont repris l'examen de cette question, dans de nombreux essais, que nous rapportons ici en partie.

Dans une première série d'expériences, ces auteurs ont soumis des lapins à des injections sous-cutanées d'anatoxine staphylococcique (échantillons divers tirant 6, 12 et 30 unités), répétées à intervalles d'une semaine, aux doses suivantes : première injection 1 cc., deuxième injection 2 cc., troisième injection 3 cc., et quatrième injection 5 cc. Huit jours après cette dernière, une saignée d'épreuve est faite chez ces animaux aux fins de dosage de l'antitoxine staphylococcique. Immédiatement après la saignée, les lapins reçoivent dans la veine, en même temps que des lapins neufs témoins, des doses variables de staphylocoques virulents sous forme de dilution d'une suspension ainsi préparée : on racle la surface d'un tube de gélose inclinée, ensemencée 24 heures auparavant au moyen d'une souche de staphylocoques pathogènes ; on suspend ensuite le produit de raclage dans 5 cc. d'eau physiologique ; c'est là la suspension-mère qui, diluée, va fournir les doses d'épreuve. Deux souches ont été utilisées, W et N. C'est avec intention que les auteurs ont employé ici des doses d'épreuve relativement faibles, amenant plus ou moins lentement la mort des animaux témoins, cela afin de se rapprocher des conditions de la clinique. Les détails de l'expérience et ses résultats sont résumés en un tableau.

A l'examen de ce tableau, on constate que tous les lapins témoins succombent dans un délai variable suivant la dose d'épreuve, alors que 5 des 11 lapins immunisés ont parfaitement résisté, puisque 2 mois après l'injection d'épreuve, ils étaient en très bon état.

N ^{os} des Lapins	Titres en unités	Dose d'épreuve (en cmc.)		Résultats obtenus
20-33	12	1	S. W.	Mort 2 jours ½.
2-56	8	1/2	S. W.	Mort 8 jours.
6-33	17	1/10	S. W.	Mort 6 jours.
76-24	4	1/10	S. W.	Survie + 2 mois.
18-33	12	1/10	S. W.	Mort 5 jours.
52-34	18	1/20	S. W.	Survie + 2 mois.
51-71	2,5	1/20	S. W.	Survie + 2 mois.
31-28	6	1/20	S. W.	Survie + 2 mois.
36-33	8,5	1/4	S. N.	Survie + 2 mois.
32-33	6	1/4	S. N.	Mort 7 jours.
15-52	2,5	1/4	S. N.	Mort 2 jours ½.
Témoins :				
54-52	—0,1	1/	S. W.	Mort 24 heures.
56-52	—0,1	1/2	S. W.	Mort 36 heures.
62-53	—0,1	1/10	S. W.	Mort 2 jours 1/2.
43-58	—0,1	1/10	S. W.	Mort 4 jours.
64-53	—0,1	1/20	S. W.	Mort 16 jours.
30-63	—0,1	1/20	S. W.	Mort 7 jours.
68-53	—0,1	1/4	S. N.	Mort 5 jours.
19-53	—0,1	1/4	S. N.	Mort 3 jours.

★ ★

Dans une seconde série de recherches, G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHITCH se sont livrés à des expériences plus complètes et plus démonstratives encore.

Un premier lot de lapins neufs reçoivent sous la peau, à 5 jours d'intervalle, des injections de 1, 2 et 4 cc. d'anastaphylotoxine (titrant 18 unités). D'autres lapins, formant des lots différents, reçoivent les mêmes doses d'anatoxine préalablement additionnées, soit de vaccin antistaphylococcique

(vaccin microbien chauffé de l'Institut Pasteur), soit de vaccin antityphoïdique T. A. B. ; chacun de ces vaccins est ajouté à l'anatoxine, à raison de 1 cc. pour la première injection, 2 cc. pour la deuxième et la troisième. D'autres lapins, enfin, reçoivent aux mêmes doses chacun de ces vaccins sans anatoxine.

Six jours après la dernière injection, soit 16 jours après le début de l'expérience, tous les animaux subissent un prélèvement de sang et l'on pratique, dans les sérums, la recherche et le dosage de l'antitoxine spécifique. Puis, tous les lapins vaccinés comme il vient d'être dit ainsi que des lapins neufs témoins (chez lesquels on s'est assuré au préalable de l'absence d'immunité naturelle), sont éprouvés avec une suspension de staphylocoques virulents, selon la technique suivie dans la première série d'expériences, mais avec des doses plus fortes, 2 cc., 1 cc. 5, de façon à provoquer une infection beaucoup plus sévère.

Voici dressées, en un tableau, les dispositions et les suites de cet essai.

N ^{os} des Lapins	Titres en unités	Dose d'épreuve (en cmc.)	Résultats obtenus
Ana'oxine seule.			
68-83	30	2 cmc.	Suivie + 1 mois.
56-83	50	2 cmc.	Mort 8 jours.
93-71	17	2 cmc.	Mort 12 jours.
52-83	12	2 cmc.	Survie + 1 mois.
94-83	40	2 cmc.	Mort 5 jours.
28-85	45	2 cmc.	Survie + 1 mois.
8-84	15	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 8 jours.
50-83	50	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Survie + 1 mois.
99-71	7	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 3 jours.
46-83	17	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Survie + 1 mois.
22-85	35	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Survie + 1 mois.
30-85	40	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Survie + 1 mois.
90-83	25	1 cmc.	Mort 3 jours.
48-83	30	1 cmc.	Survie + 1 mois.
58-83	25	1 cmc.	Survie + 1 mois.
20-85	30	1 cmc.	Survie + 1 mois.

N ^o des Lapins	Titre en unités	Dose d'épreuve (en cmc.)	Résultats obtenus
Anatoxine + Vaccin antistaphylococcique			
6-85	30	2 cmc.	Mort 4 jours.
4-85	40	2 cmc.	Mort 6 jours.
5-76	50	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Survie + 1 mois.
18-85	17	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 2 jours $\frac{1}{2}$.
Anatoxine + Vaccin T.A.B.			
2-84	25	2 cmc.	Mort 3 jours.
76-83	17	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 48 heures.
Vaccin antistaphylococcique seul.			
70-83	0,20	2 cmc.	Mort 36 heures.
88-83	—0,10	2 cmc.	Mort — 24 heures.
72-83	—0,10	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort — 24 heures.
4-84	—0,10	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 24 heures.
Vaccin T.A.B. seul.			
10-85	—0,10	2 cmc.	Mort — 17 heures.
66-85	—0,10	2 cmc.	Mort — 24 heures.
16-85	—0,10	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 24 heures.
Témoins.			
58-97	—0,10	2 cmc.	Mort — 24 heures.
60-97	—0,10	2 cmc.	Mort — 24 heures.
54-97	—0,10	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort 36 heures.
56-97	—0,10	1 cmc. $\frac{1}{2}$	Mort — 24 heures.
62-97	—0,10	1 cmc.	Mort 9 jours.
64-97	—0,10	1 cmc.	Mort 36 heures.

On remarque, dès l'abord, le taux élevé atteint par l'antitoxine staphylococcique — jusqu'à 40 et 50 unités — chez les lapins vaccinés au moyen de l'anatoxine, additionnée ou non d'antigènes microbiens, et cela en 16 jours, alors que chez les lapins traités par le vaccin antistaphylococcique (microbien) seul, on ne relève aucune trace d'antitoxine, sauf chez l'un d'eux (0,2 unité).

On constate, en outre, que tous les lapins « *neufs* », ainsi que les lapins vaccinés soit à l'aide du vaccin antistaphylococcique sans anatoxine, soit à l'aide du vaccin antityphoïdique seul, succombent, en général, en 24 heures ou moins de 24 heures aux injections d'épreuve.

Par contre, sur 22 lapins vaccinés au moyen de l'anatoxine, soit seule, soit additionnée de vaccin antistaphylococcique microbien ou de T. A. B., 11 survivent aux mêmes injections d'épreuve : un mois après celles-ci, ils sont parfaitement bien portants ; les autres meurent avec un retard plus ou moins long sur les témoins. *Notons que sur 16 lapins qui ont reçu l'anastaphylotoxine seule, 10 ont survécu à l'épreuve, l'addition de vaccin staphylococcique (microbien) ou typhoïdique ne semble donc rien ajouter à la résistance des animaux.*

De plus, il apparaît nettement que la résistance des animaux immunisés par l'anatoxine est en relation avec la valeur de l'immunité mesurée par la teneur en antitoxine du sérum des animaux (cela est très net en particulier chez les lapins n^{os} 8-84, 50-83, 99-71, 48-83, etc...). Cette relation ressort davantage encore de la comparaison de nos résultats avec ceux obtenus par divers auteurs : GENGOU, TRAVASSOS, NÉLIS.

Par exemple, d'après NÉLIS ⁽¹⁾, sur 7 lapins vaccinés, soit avec la toxine, soit avec l'anatoxine, un seul survit à l'injection virulente, c'est précisément celui qui présente une très bonne immunité, les autres, dont le pouvoir antitoxique du sérum est inférieur en moyenne à celui de nos animaux suc-

(1) NÉLIS. *C. R. Soc. de Biologie*, t. 118, 1935, page 1.584.

combent en un temps qui varie dans une certaine mesure avec le degré de leur immunité.

Dans les expériences présentes, l'antitoxine dont l'anatoxine spécifique a provoqué l'apparition et le développement agit *préventivement* pour empêcher la constitution de foyers par les staphylocoques lancés dans la circulation par l'injection d'épreuve et qui tendent à se fixer dans les tissus et les viscères. L'action *antitoxique* s'exerce contre les poisons que commencent à élaborer les staphylocoques dans les tissus où ils se sont arrêtés, elle met ainsi hors d'état de nuire les substances toxiques et agressives, elle empêche la constitution des foyers d'infection ; sous sa protection la *défense cellulaire non spécifique* fait le reste.

On pourrait s'étonner que la résistance des animaux à l'infection staphylococcique ne se montre pas très exactement proportionnelle au taux d'antitoxine que renferme leur sérum. Il ne faut tout de même pas oublier que tout se passe ici dans un organisme vivant et non dans un verre à expérience. Ne sait-on pas combien est variable suivant les malades atteints de diphtérie, le taux d'antitoxine diphtérique qui leur est nécessaire pour triompher d'une toxi-infection, même lorsque celle-ci paraît d'une gravité analogue chez les uns et chez les autres.

Si la résistance à l'infection staphylococcique expérimentale chez les animaux relève avant tout de la présence et de l'abondance de l'antitoxine spécifique dans les humeurs, elle dépend d'autres facteurs qui, bien que secondaires, n'en ont pas moins leur importance, elle dépend, par exemple, comme nous l'avons indiqué, des défenses naturelles — la phagocytose principalement — qui, quoique s'exerçant sous la protection de l'antitoxine, peuvent agir fort différemment d'un sujet à l'autre. L'infériorité du pouvoir antitoxique humoral peut être plus ou moins largement compensée par une participation plus efficace de l'activité phagocytaire et réciproquement. La sévérité de l'infection entre aussi en jeu, cela va sans dire.

Retenons donc de cette série d'expériences, que l'anatoxine

staphylococcique qui, dans les conditions indiquées, provoque chez les lapins l'apparition et le développement d'une immunité antitoxique active de grande valeur, confère par là même à la majorité des animaux une résistance totale à l'égard de l'infection expérimentale, laquelle entraîne rapidement la mort des lapins neufs ou des lapins simplement vaccinés avec le vaccin staphylococcique microbien.

★ ★

Une seconde série d'expériences a permis aux auteurs de compléter leur démonstration.

A différentes reprises, au cours de ces derniers mois, ils ont immunisé des lapins au moyen de l'anatoxine staphylococcique, puis, après avoir évalué leur immunité, ils les ont éprouvés au moyen d'une injection de suspension de staphylocoques virulents faite dans la veine, chez les uns, sous la peau, chez les autres. Un certain nombre d'animaux ayant survécu à cette épreuve plus ou moins sévère ⁽¹⁾ ils les ont repris au bout d'un temps variable. Après avoir dosé à nouveau l'antitoxine dans leur sérum, ils leur ont fait subir une seconde épreuve consistant en une injection intraveineuse d'une dose de staphylocoques, sûrement mortelle. G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHITCH ont traité de la même façon des lapins non vaccinés qui avaient reçu, pour les besoins de diverses expériences, des injections sous-cutanées ou intracutanées de staphylocoques. Enfin, ont été soumis à la même épreuve intraveineuse 2 lapins « neufs » de toute intervention et dont le sérum ne recélait aucune trace d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle. Les détails et les résultats de ces expériences sont résumés en un tableau (III).

(1) Plusieurs de ces animaux avaient reçu dans les veines, pour les besoins de diverses expériences, une dose inframortelle de staphylocoques, ce qui explique leur survie malgré une immunité antitoxique relativement faible.

Nos des lapins	1 ^{er} titrage		1 ^{er} épreuve		2 ^e ti- trage	2 ^e épreuve (intraveineuse) le 17/6	
	Date	Titres en unités	Date	Lieu d'in- jection	Titre en unités	Doses en cc.	Résultats
48-27	1/5	25	2/5	Veine	3	1,5	Mort 2 jours.
55-58	1/5	15	5/5	Veine	2	1,5	Mort 3 jours.
86-65	1/5	25	2/5	Veine	3	1,5	Mort 4 jours.
34-24	1/5	25	2/5	Veine	3	2	Survie.
70-24	1/5	18	2/5	Veine	2	1,5	Mort 36 heures.
41-65	1/5	20	5/5	Veine	2	2	Mort 36 heures.
41-28	4/4	4	15/4	Peau	0,7	1,5	Mort 2 jours ½.
8-33	4/4	5	7/4	Peau	0,7	2	Mort 5 jours.
38-33	4/4	4	7/4	Peau	0,7	2	Mort 6 jours.
21-33	4/4	6	7/4	Peau	0,7	1,5	Malade.
34-52	4/4	9	7/4	Veine	2	1,5	Mort 3 jours.
71-65	1/5	25	5/5	Veine	3	2	Mort 5 jours.
43-28	4/4	2	15/4	Peau	3,0	1,5	Mort 4 jours.
31-28	4/4	6	15/4	Veine	2	2	Mort 5 jours.
59-65	1/5	18	5/5	Veine	3	2	Mort 5 jours.
36-33	4/4	9	1:/4	Veine	2	2	Malade.
67-65	1/5	18	5/5	Veine	2	1,5	Mort 24 heures.
17-63	5/4	— 0,1	15/4	Peau	0,15	1,5	Mort 36 heures.
33-58	5/4	— 0,1	15/4	Peau	0,15	2	Mort 2 jours 1/2.
58-62	5/4	— 0,1	7/4	Peau	0,1	1,5	Mort — 24 h.
52-52	5/4	— 0,1	7/4	Peau	0,3	2	Mort 5 jours.
Témoins.							
66-97					— 0,1	1,5	Mort 48 heures.
68-97					— 0,1	1,5	Mort — 24 h.

Il ressort de la lecture de ce tableau que, chez les lapins immunisés par l'anastaphylotoxine, la teneur en antitoxine de leur sérum a subi entre le premier et le deuxième dosage une baisse plus ou moins considérable (1). G. RAMON a observé maintes fois ce fait en matière d'immunité antidiphthérique ou antitétanique, avec peut-être moins d'ampleur cependant. Mais constatation très importante dans laquelle réside la démonstration : la plupart des lapins qui, au moment où leur richesse en antitoxine était maxima, avaient résisté à l'épreuve d'infection par voie intraveineuse, succombent à la seconde épreuve faite par la même voie, alors que leur immunité antitoxique a très notablement fléchi ; 2 de ces animaux seulement survivent encore 3 semaines après cette épreuve ; ils sont d'ailleurs malades. Les lapins qui, immédiatement après leur vaccination, étaient doués d'une immunité relative et dont le contenu du sérum en antitoxine est devenu très faible malgré l'inoculation intra-cutanée ou sous-cutanée de staphylocoques, ont également tous succombé (sauf un qui est très malade) à l'épreuve virulente et cela dans les délais sensiblement de même ordre que les lapins témoins.

Ainsi : existant en quantités plus ou moins importantes chez les animaux récemment vaccinés par l'anastaphylotoxine, l'antitoxine spécifique s'oppose avec plus ou moins de succès à l'infection staphylococcique ; présente, dans la suite, chez les mêmes animaux, en proportions réduites, l'antitoxine ne peut empêcher l'infection, à nouveau provoquée, de suivre son cours.

La résistance des animaux vaccinés par l'anastaphylotoxine vis-à-vis de l'infection provoquée par l'injection intraveineuse de staphylocoques apparaît donc bien comme étant sous la dépendance de l'immunité antitoxique caractérisée par l'antitoxine spécifique, dont l'anatoxine a engendré la

(1) On remarque, par contre, que quelques lapins, les numéros 17-63, 33-58, 58-52, ont acquis entre les deux titrages un début d'immunité qui est dû, soit à l'immunisation naturelle, soit à l'influence des injections de staphylocoques vivants que ces animaux ont reçus, sous ou dans la peau.

formation. D'autres facteurs groupés sous l'appellation de défenses naturelles, par exemple la phagocytose, etc..., interviennent sans doute, mais sous l'égide de l'immunité antitoxique.

L'immunité antitoxique atteint-elle un degré élevé chez les lapins vaccinés par l'anatoxine, la plupart d'entre eux résistent parfaitement à l'infection. N'est-elle que peu prononcée ou s'est-elle affaiblie au cours du temps, les animaux n'offrent qu'une résistance relative : ils ont une survie plus ou moins prolongée, mais finissent par succomber. Est-elle absente comme chez les animaux vaccinés par exemple à l'aide du vaccin staphylococcique microbien, leur résistance est nulle ; elle n'excède pas celle des témoins non vaccinés.

L'ensemble de ces expériences et de leurs résultats affirme donc le rôle primordial de l'immunité antitoxique et de l'antitoxine spécifique qui en est l'agent, dans la résistance à l'égard de l'infection expérimentale par le staphylocoque virulent, des organismes vaccinés au moyen de l'anatoxine staphylococcique.

★ ★

A la faveur de la très vaste application de l'anatoxithérapie staphylococcique poursuivie au cours des deux dernières années chez les malades atteints d'affections dues au staphylocoque, nous avons cherché avec G. RAMON, A. BOCAGE et R. RICHOU, à préciser davantage encore l'importance de l'immunité antitoxique développée par les injections d'anatoxine.

Notre étude s'appuie à la fois sur les résultats cliniques obtenus chez plusieurs centaines de malades traités et sur les renseignements sérologiques fournis par plus d'un millier de dosages d'antitoxine staphylococcique pratiqués dans le sérum de ces malades aux différents stades du traitement.

★ ★

C'est à la consultation de l'Hôpital Pasteur et dans les services des Docteurs DARRÉ et René MARTIN de ce même hôpital, que la plupart des malades ont été observés et suivis par nos propres soins. Ils font d'ailleurs tous l'objet de l'étude clinique de ce travail.

D'autres, beaucoup moins nombreux, ont été traités dans le service du Docteur WEISSENBACH de l'Hôpital Saint-Louis.

Ces malades étaient atteints depuis plus ou moins longtemps d'affections staphylococciques diverses : furonculose, sycosis, ecthyma, hydrosadénite, onyxis, acné...

La formule du traitement anatoxique appliqué a varié, comme nous l'avons dit antérieurement, suivant les groupes de sujets.

En règle très générale, nous avons effectué immédiatement avant la première injection d'anatoxine staphylococcique et une ou deux semaines après la dernière, une prise de sang aux fins de recherche et de dosage de l'antitoxine spécifique. Dans un certain nombre de cas, les prises de sang ont été multipliées au cours du traitement et plus ou moins longtemps après sa fin.

Pour la clarté de l'exposé, nous avons consigné nos résultats en une série de tableaux, en indiquant, dans chacun d'eux, l'affection en cause, l'âge du malade, les doses et, dans la plupart des cas, la valeur antigène de l'anatoxine, les taux d'antitoxine avant et après le traitement, en les confrontant avec les résultats cliniques.

★★

Nous donnons dans le tableau n° I les résultats obtenus chez les malades traités avec l'anatoxine *diluée*, telle que nous l'utilisions tout au début de nos essais. Les malades recevaient ainsi un certain nombre d'injections, jusqu'à 15, d'une anatoxine diluée au 1/5, au 1/10, et dont la valeur antigène était relativement faible.

Comme on peut le constater, les résultats cliniques étaient déjà très encourageants avec cette anatoxine diluée, puisque sur 19 malades dont nous avons dosé l'antitoxine dans le sérum, nous avons obtenu 12 guérisons complètes, 2 améliorations notables et 5 récidives seulement.

Toutefois, dès ce moment, nous étions frappés de voir apparaître des récidives presque exclusivement chez des sujets ayant un taux d'antitoxine *très faible*. Il atteignait en

moyenne deux unités à peine chez la plupart des malades traités à l'aide d'anatoxine diluée.

TABLEAU I

NOM DU MALADE	AGE EN ANNÉES	AFFECTIONS	TITRE DU SÉRUM AVANT TRAITEMENT	ANATOXINE EMPLOYÉE	NOMBRE D'INJECTIONS	VOLUME D'ANATOXINE DILUÉE REÇU	TITRE DU SÉRUM APRÈS TRAITEMENT	RÉSULTATS CLINIQUES
(Mme Aquar)	30	Furonculose.	1,5	au 1/10	15	12 ½	1,5	Guérison momentanée (2 récidives).
G. Col.	42	Furonculose.	non titré	au 1/10	15	12 ½	4	Guérison.
Del.	43	Furonculose.	non titré	au 1/5	10	8	8,5	Guérison.
(Mme Many).	50	Furonculose.	1,5	au 1/5	15	12 ½	4	Guérison.
Mes.	37	Furonculose.	non titré	au 1/5	12	10	3	Guérison.
Oub.	39	Furonculose.	2,5	au 1/5	10	8	3,5	Guérison.
Oub.	47	Furonculose.	— 0,25	au 1/5	12	10	2	1 rechute.
(Mme Pill)	45	Furonculose.	+ 2,4	au 1/10	15	12	2	Guérison.
Rollin G. . . .	25	Furonculose.	0,50	au 1/5	7	9 ½	2	1 récurrence.
Schn.	65	Furonculose.	0,50	au 1/5	20	15	2	Guérison.
Tub.	69	Furonculose.	1,5	au 1/5	10	15	7,5	Guérison.
Vic.	67	Furonculose.	+ 0,75	au 1/5	8	5	2	1 rechute.
Leb.	40	Pyodermite.	0,50	au 1/5	20	15	3	Guérison.
(Mme Lans).	41	Hidrosadénite.	0,50	au 1/5	12	10	2,5	Guérison.
Pryzinski . . .	70	Hidrosadénite.	+ 0,72	au 1/5	10	8	2,5	1 récurrence.
Térében. . . .	22	Abscès à staphylo.	1,5	au 1/5	10	15	1	1 rechute.
Lor.	24	Acné pustuleuse.	0,50	au 1/5	20	15	2	Guérison partielle.
Lelev.	32	Acné pustuleuse.	+ 2	au 1/5	20	15	3,5	Guérison.
Sauw.	28	Acné pustuleuse.	0,50	au 1/5	12	10	5	Grosse amélioration.

Aussi, au mois de mars 1935, avons-nous cherché à provoquer une meilleure immunisation, en nous servant d'une anatoxine pure.

Les tableaux qui vont suivre résument les résultats cliniques et sérologiques obtenus chez une centaine de sujets atteints de furonculose et de diverses pyodermites à staphylocoques et traités par l'anastaphylotoxine pure.

NOM DU MALADE	ÂGE EN ANNÉES	TITRE DU SÉRUM AVANT TRAITEMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	QUANTITÉ D'ANA-TOXINE RECUE (CHC.)	TITRE DU SÉRUM APRÈS TRAITEMENT	RÉSULTATS CLINIQUES
Ams.	42	1,5	3	3 1/2	5	Guérison.
Auth.	29	1,5	3	3 1/2	6	Guérison.
Andr.	29	0,75	4	5 1/2	non titré	Amélioration.
Alex.	18	1,5	4	5 1/2	6	Guérison.
Anc.	19	non titré	4	5 1/2	4	Guérison.
Alexandre	24	0,75	8	9 1/2	8,5	Guérison.
Bab.	25	1,5	4	5 1/2	4	Guérison (malade diabétique).
Beaug.	44	0,35	4	5 1/2	5	Guérison.
Bail.	64	0,75	4	5 1/2	8,5	Guérison.
Bard.	47	— 0,25	3	3 1/2	2,5	Guérison.
Bont.	24	non titré	3	3 1/2	7,5	Guérison.
Bern.	40	— 1	3	3 1/2	4	Guérison.
Bern (Mme). . . .	50	non titré	3	3 1/2	5	Guérison.
Bleyn.	35	0,75	4	5 1/2	12,5	Guérison.
Bramst.	16	non titré	4	5 1/2	4	Guérison.
Conc.	44	non titré	4	5 1/2	17,5	Guérison.
Criq.	66	non titré	4	5 1/2	8,5	Guérison (une petite récidence ; malade diabétique).
Crid.	34	0,75	4	5 1/2	12,5	Guérison.
Delv.	47	— 1	3	3 1/2	6	Récidive (diabétique)
Delaf.	55	0,75	3	3 1/2	6	Guérison.
Desgr.	53	1,5	3	3 1/2	4	Guérison.
Drap.	63	0,35	4	5 1/2	4	Guérison.
Dub. (Mme)	40	2,5	4	5 1/2	12,5	Guérison.
Del.	21	non titré	4	5 1/2	8,5	Guérison.
Delon.	39	non titré	4	5 1/2	4	Guérison.
Dav. (M.)	64	non titré	4	5 1/2	4	Guérison.
Deh (Mme). . . .	48	0,75	5	6	6	Guérison, après légère récidence (diabétique).
Font.	76	non titré	5	7 1/2	4	Guérison.
Faib.	34	— 0,75	3	3 1/2	4	Guérison.
Fer.	17	non titré	4	5 1/2	4	Guérison.
Guin.	31	1,4	4	5 1/2	4	Guérison.
Gourn.	29	1,2	5	7 1/2	8,5	Guérison.
Ham.	34	0,5	3	3 1/2	4	Guérison.
Haon.	37	0,5	3	3 1/2	6	Guérison.
Henr.	65	0,5	3	3 1/2	6	Guérison.
Hoc.	34	0,35	3	3 1/2	8,5	Guérison.
Herb.	43	0,35	4	5 1/2	6	Guérison.
Jan.	30	non titré	4	5 1/2	10	Guérison.
Larne.	31	0,50	3	3 1/2	2,5	Guérison.
Letoc.	19	0,50	3	3 1/2	2	Guérison.
Leb. (Mme). . . .	54	0,75	4	5 1/2	2,5	Guérison.
Llurd.	26	0,75	4	5 1/2	4	Guérison.
Lambl.	68	non titré	4	5 1/2	2,5	Un nouveau furoncle chez un diabétique
Lé G. (Mme)	24	non titré	3	3 1/2	15	Guérison.
Lem. (Mme). . . .	23	non titré	4	5 1/2	4	Guérison.
Lik.	51	0,75	4	5 1/2	8,5	Guérison.
Linn. (Mme)	22	non titré	4	5 1/2	4	Légère récidence.
Laf.	43	0,75	8	10	8,5	Guérison.

A l'examen des tableaux qui précèdent, on constate qu'avant tout traitement par l'anatoxine staphylococcique, le taux d'antitoxine spécifique d'origine naturelle est rela-

A) *Furonculose* (suite) :

NOM DU MALADE	ÂGE EN ANNÉES	TITRE DU SÉRUM AVANT TRAITEMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	QUANTITÉ D'ANATOXINE REÇUE (CHC.)	TITRE DU SÉRUM APRÈS TRAITEMENT	RÉSULTATS CLINIQUES
Lamp...	50	non titré	4	5 ½	6	Guérison.
Mor.	21	1,4	3	3 ½	7,5	Guérison.
Ménend.	51	0,5	3	3 ½	6	Guérison.
Moll.	23	non titré	3	3 ½	3	Guérison.
Mar (Mme).	42	non titré	4	5 ½	4	Guérison.
Méron.	58	non titré	4	5 ½	9,5	Guérison.
Mid. Joseph	41	0,35	9	5 ½	2,5	Guérison.
Mor (Mme).	49	1,5	4	5 ½	2,5	Guérison passagère récidive (diabétique).
March.	36	non titré	8	15 ½	4	Échec.
Niz.	37	non titré	3	3 ½	4	Guérison.
Pill. (Mlle)	45	+ 2,4	15	12	2	Guérison.
Portey	65	1,5	3	3 ½	4,5	Guérison.
Pequ.	20	0,75	3	3 ½	2,5	Rechute (diabétique).
Pozz.	63	0,75	4	5 ½	2,5	Guérison.
Pac.	36	0,75	4	5 ½	6	Guérison.
Pek.	39	0,35	4	5 ½	6	Guérison.
Perd.	31	non titré	4	5 ½	8,5	Guérison.
Raff.	52	0,5	3	3 ½	9	Guérison.
Ribbent.	72	non titré	3	3 ½	4	Guérison.
Rosth.	53	non titré	3	3 ½	6	Guérison.
Ris.	41	2,5	4	5 ½	4	Guérison.
Rob.	20	1,5	4	5 ½	40	Guérison.
Bessan.	66	non titré	4	5 ½	4	Guérison.
Saur.	39	1	4	5 ½	+ 3	1 récidence.
Surg. (Mme)	45	0,35	4	5 ½	8,5	Guérison.
Soul.	17	1,5	6	9 ½	6	Guérison.
Schm.	33	1,5	4	5 ½	25	Guérison.
Tex. (Mme).	34	1,5	4	5 ½	4	Guérison.
Vol.	20	1,4	3	3 ½	2,5	Guérison.
Vig.	31	0,5	3	3 ½	6	Guérison.
Viraud.	28	0,75	4	5 ½	15	Guérison.
Vel.	27	1,5	4	5 ½	1,5	Échec.
Via.	24	+ 0,50	3	3 ½	2,5	Récidive.
Vidend.	36	0,75	4	5 ½	6	Guérison.
Wittm.	33	0,75	3	3 ½	4,5	Guérison.
Zelt.	37	+ 0,50	4	5 ½	2,5	Récidive.

vement faible dans le sérum des malades. Il est compris en moyenne entre une demie et une unité antitoxique.

Il semble notablement plus élevé en général chez les sujets atteints d'une staphylococcie soit grave, soit ancienne.

Sous l'influence des injections d'anatoxine, l'antitoxine spécifique se développe peu à peu à des taux variables suivant les sujets.

B) Affections diverses à staphylocoques :

NOM DU MALADE	AGE EN ANNÉES	NATURE DE LA MALADIE	TITRE DU SÉRUM AVANT TRAITEMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	QUANTITÉ D'ANATOXINE REÇUE (chic.)	TITRE DU SÉRUM APRÈS TRAITEMENT	RÉSULTATS CLINIQUES
Al.	26	Ecthyma.	1,5	4	5 ½	6	Guérison.
Arach.	63	Panaris.	2	2	3	4	Guérison.
Bard.	47	Hidrosadénite.	— 0,25	3	3 ½	2,5	Récidive.
Boulb.	14	Ecz. impétig. du visage.	1,4	3	3 ½	1,5	Échec.
Boss.	66	Hidrosadénite.	1,5	4	5 ½	4	Guérison.
Blanc.	50	Onyxis.	2	4	5 ½	4	Guérison.
Bouch.	29	Eczéma infect.	1,5	4	5 ½	6	Guérison.
Char.	15	Pyodermite.	non titré	4	5 ½	6	Guérison.
Coll.	33	Eczéma infecté.	2,5	4	5 ½	12,5	Guérison.
Drach.	22	Pyodermite.	2,5	4	5 ½	17,5	Guérison.
Erv.	28	Folliculite de la barbe.	1,5	9	9 ½	4	Guérison.
Gou (Mlle)	35	Onyxis.	1,4	3	3 ½	8,5	Guérison.
Gal (Mme)	44	Abcès staphylo.	non titré	4	5 ½	8,5	Guérison.
Hu.	34	Folliculite	0,5	3	3 ½	2	Guérison puis récidive.
Houg.	37	Abcès tubéreux.	0,75	4	5 ½	4	Guérison.
Jam.	30	Kystes infectés.	non titré	4	5 ½	+ 10	Guérison.
Kérand.	41	Pyodermite.	0,75	4	5 ½	4	En excellent état.
Kaliki.	43	Sycosis.	non titré	8	8 ½	7,5	Échec.
Lach.	30	Abcès tubéreux.	0,75	4	5 ½	4	Guérison.
Lef.	53	Hidrosadénite.	0,75	4	5 ½	6	Guérison.
Lallem.	23	Eczéma infecté.	non titré	4	5 ½	4	En parfait état.
Maq.	59	Ecthyma.	0,35	4	5 ½	12,5	Guérison.
Rios.	30	Pyodermite.	— 0,50	4	5 ½	4	Guérison.
Smet.	18	Follicul. barbe.	0,50	3	3 ½	4	Guérison.
Sequ.	28	Hidrosadénite.	non titré	6	9 ½	12,5	Guérison.
Tix.	34	Pyodermite.	1,5	4	5 ½	2,5	Guérison.
Trocc.	15	Hidrosadénite.	1,5	4	5 ½	4	Guérison.

Ici apparaît une différence très nette entre les résultats résumés dans le premier tableau et dans ceux qui suivent.

Dans le premier tableau, en effet, nous constatons des taux d'antitoxine relativement faibles, ils sont voisins de 2 unités ;

les résultats cliniques, quoique encourageants, sont encore imparfaits.

Par contre, à la lecture des tableaux suivants, on se rend aisément compte que le taux de l'antitoxine est sensiblement plus élevé pour la plupart des sujets traités. Il est en moyenne de six unités, à la suite du traitement par une anatoxine titrant dix unités.

Nous pouvons donc en déduire, ainsi que nous l'avons fait dans nos études préliminaires, que le taux de l'antitoxine régit assez fidèlement l'état clinique du malade : lorsqu'il est élevé, la guérison du malade s'ensuit, dans la plupart des cas. Aussi fûmes-nous incités à améliorer de plus en plus la valeur antigène de l'anatoxine. Par ailleurs, dans le but de confirmer l'hypothèse que nous avons émise sur l'intérêt qu'il y avait à n'employer que des anatoxines de certaine valeur antigène, nous avons injecté à un premier groupe de malades, à l'Hôpital Pasteur, une anatoxine titrant 12 unités. Un autre groupe (Hôpital Saint-Louis) fut traité avec une anatoxine titrant 5 unités.

Les dosages que nous avons effectués ont donné un taux antitoxique moyen de 4,5 unités chez les malades qui ont reçu l'anatoxine staphylococcique titrant 5 unités et un teneur en antitoxique de plus de 8 unités chez les sujets traités par l'anatoxine dont la valeur était de 12 unités.

Les résultats cliniques ont confirmé cette différence et sont venus étayer nos déductions antérieures sur l'importance de l'immunité antitoxique dans le processus de guérison des affections staphylococciques sous l'influence des injections d'anastaphylotoxine.

★ ★

Guidés par les résultats cliniques et sérologiques que nous venons de faire connaître et aussi par certaines indications d'ordre expérimental récemment mises en évidence, nous utilisons systématiquement, à l'heure actuelle, l'anatoxine staphylococcique (titrant au minimum 10 unités) en pratiquant les injections, aussi souvent que faire se peut, à cinq jours

d'intervalle. Nous donnons, dans le tableau suivant, un exemple des résultats acquis dans ces conditions.

L'immunité humorale apparaît particulièrement élevée chez les sujets appartenant à cette série. Par ailleurs un seul sujet a résisté au traitement. C'est une diabétique. Malgré les injections répétées d'anatoxine, le taux d'antitoxine n'augmente pas chez elle et elle présente de nouveaux furoncles.

TABIEAU III

NOM DU MALADE	AGE EN ANNÉES	NATURE DE L'AFFECTION	TITRE DU SÉRUM AVANT TRAITEMENT	NOMBRE D'INJECTIONS	QUANTITÉ D'ANATOXINE REÇUE (cnc.)	TITRE DU SÉRUM APRÈS TRAITEMENT	RÉSULTATS
A Maur. . . .	37	Furonculose rebelle.	1,5	5	7 ½	+ 20	Guérison complète.
Burl.	19	Furonculose.	non titré	4	5 ½	+ 7	Guérison.
Boss. Fr. . . .	32	Sycosis.	non titré	4	5 ½	6	Guérison.
Esquer.	49	Furonculose.	non titré	4	5 ½	17,5	Guérison.
Foul. Pier. . .	62	Furonculose.	non titré	4	5 ½	17,5	Guérison.
Gen Rob. . . .	17	Furonculose.	non titré	4	5 ½	+ 10	Guérison.
G. Marie	39	Furonculose.	non titré	4	5 ½	4	Guérison.
Lef.	30	Furonculose.	non titré	4	5 ½	8,5	Guérison.
Lab.	25	Pyodermite.	non titré	4	5 ½	17,5	Guérison.
Laug. Marcel .	7	Furonculose.	non titré	4	5 ½	+ 15	Guérison.
Merz.	18	Furonculose.	non titré	4	5 ½	+ 3	Guérison.
Mena (Mme). .	37	Furonculose + acné.	non titré	4	5 ½	8,5	Guérison.
M. Mar(Mme)	36	Furonculose.)	2,5	8	11	2,5	Rechute (diabétique)
Soul.	38	Furonculose.	non titré	4	5 ½	35	Guérison.

Nous constatons là encore un parallélisme relativement étroit entre les résultats cliniques et sérologiques.

L'étude du traitement chez un certain nombre de sujets atteints d'acné va affirmer ce parallélisme déjà solidement établi par ailleurs.

Si nous avons volontairement, jusqu'ici, écarté l'acné, c'est que de nombreux auteurs, tant en France qu'à l'étranger, ont insisté sur ce fait que l'acné est loin d'être une staphylococ-

cie pure. Le staphylocoque n'intervient que secondairement pour infecter le comédon.

Quoi qu'il en soit, nous n'avions en vue ici que le traitement de l'acné pustuleuse.

Voici résumés dans un tableau les résultats de notre étude dans ce domaine.

TABLEAU IV

Acné :

NOM DU MALADE	ÂGE EN ANNÉES	TITRE DU SÉRUM AVANT TRAITEMENT	ANATOXINE EMPLOYÉE	NOMBRE D'INJECTIONS	QUANTITÉ D'ANATOXINE REÇUE (en cmc.)	TITRE DU SÉRUM APRÈS TRAITEMENT	RÉSULTATS CLINIQUES
Alex.	36	0,35	12 unités	4	5 ½	25	Guérison des pustules et de l'érythrose.
Bail.	40	2,5	12 unités	4	5 ½	20	Guérison.
Baz.	20	0,50	10 unités	3	3 ½	2,5	Plus de pustules.
Brem.	30	0,75	12 unités	10	9 ½	8,5	Amélioration notable.
Bou (Mme). . .	33	non titré	10 unités	4	5 ½	4	Guérison des pustules.
Blut.	17	2,5	12 unités	10	9 ½	12,5	Guérison complète.
Car. (Mme). . .	35	1,5	10 unités	3	3 ½	1,5	Récidive(diabétique)
Dor. (Mlle) . .	32	0,75	10 unités	4	5 ½	2,5	Guérison partielle.
Guin. (Mme) . .	31	1,4	12 unités	4	5 ½	4	Disparition des pustules.
Gar (Mme). . .	31	2,5	10 unités	6	8 ½	2,5	Sans modification.
Gid.	71	0,75	12 unités	8	11	2,5	Récidive.
Loren.	24	0,5	dil. au 1/5	20	15	2	Guérison partielle.
Lelev.	32	2	dil. au 1/5	20	15	3,5	Disparition des pustules.
Merl. (Mme). .	36	non titré	12 unités	4	5 ½	25	Guérison.
Pac.	49	0,5	10 unités	4	5 ½	2,5	Guérison.
Poe.	53	0,75	12 unités	4	5 ½	4	Guérison.
Pib.	51	0,75	10 unités	3	3 ½	4	Amélioration.
Prév. (Mme) . .	33	non titré	12 unités	7	10 ½	4	En parfait état.
Roch.	22	0,75	12 unités	4	5 ½	8,5	Parfaitement guéri.
Sauv.	28	0,5	dil. au 1/5	12	10	5	Grosse amélioration.
Sené (Mme). .	31	1,5	12 unités	8	12 ½	6	Légère amélioration.
Soul.	28	1,5	12 unités	6	9 ½	6	Guérison.
Serr.	20	0,5	12 unités	5	7 ½	3	Amélioration.
Verg.	19	0,5	10 unités	8	10	2,5	Plus de pustules

Il apparaît, à l'examen de ce tableau, que chez les malades atteints d'acné, le taux de l'antitoxine staphylococcique engendrée par l'anatoxine spécifique est généralement moins élevé que chez les sujets atteints de furonculose, par exemple, et soumis au même traitement anatoxique.

Notons d'ailleurs que l'acné s'est montrée beaucoup plus rebelle au traitement par l'anatoxine que les autres infections à staphylocoques, elle exige un plus grand nombre d'injections, l'amélioration est plus lente et les récidives plus fréquentes.

A une immunité moins marquée correspondent donc ici des résultats cliniques moins bons alors que précédemment nous avons noté qu'une immunité antitoxique élevée allait de pair avec une proportion plus grande de succès thérapeutiques.

Discussion

De l'ensemble des résultats cliniques et sérologiques obtenus dans un très grand nombre de cas (dépassant 500) il ressort qu'en général il existe une relation certaine entre le pouvoir antigène de l'anastaphylotoxine et l'immunité antitoxique plus ou moins forte qu'elle provoque chez les malades, d'une part, et la disparition plus ou moins rapide et plus ou moins complète des manifestations staphylococciques, d'autre part.

Peut-on vraiment soutenir, comme le font FORSSMAN, TZANCK et ses collaborateurs, que l'antitoxine staphylococcique qui se montre capable de neutraliser, *in vitro* comme *in vivo*, la toxine staphylococcique dans ses diverses propriétés, ne joue aucun rôle ou seulement un rôle très effacé dans la guérison des affections staphylococciques, affections qui sont précisément la conséquence de l'action toxi-infectieuse du staphylocoque sur l'organisme du malade ?

Les expériences de G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURITCH ont-elles pas démontré, sans conteste, que grâce à l'immunité antitoxique qui leur est conférée par l'anatoxine staphylococcique, les lapins offrent une résistance plus ou moins complète à l'infection par les staphylocoques virulents, laquelle entraîne rapidement la mort des lapins neufs ou des lapins soumis aux injections de vaccin staphylococ-

cique microbien ; cette même immunité antitoxique s'oppose au développement de l'infection staphylococcique que l'on essaie de provoquer localement sous la peau, par exemple, de l'animal d'expérience. Et, comme ils l'ont également démontré, la résistance, générale ou locale, des lapins vaccinés par l'anastaphylotoxine est fonction du degré d'immunité antitoxique ainsi acquise.

On objecte que certains malades peuvent recéler, à la suite du traitement anatoxique, un taux élevé d'antitoxine alors que les manifestations staphylococciques ou bien ne régressent pas, ou bien ne disparaissent pas, ou bien encore récidivent après une guérison transitoire. Par contre, chez d'autres sujets, la guérison est totale, définitive, malgré la teneur relativement faible de leurs humeurs en antitoxine.

Mais l'absolu n'est certes pas du domaine de la thérapeutique biologique. On ne saurait prétendre qu'il existe, pour tous les malades soumis à l'anatoxithérapie un taux parfaitement fixe d'antitoxine au-dessous duquel la guérison est impossible et au-dessus duquel elle doit invariablement survenir. L'immunité, qu'elle soit antistaphylococcique ou antidiphthérique ou de toute autre spécificité, offre un caractère strictement individuel. S'il n'y a pas « une » maladie mais des malades il n'y a pas non plus « une » immunité mais des sujets dont le degré et les modalités de résistance à l'égard des multiples manifestations pathogènes d'un germe qui agit lui-même sur des terrains très dissemblables, peuvent varier à l'infini. Il n'est donc pas étonnant que les résultats thérapeutiques ne correspondent *pas toujours, très exactement, à la valeur antitoxique des humeurs et ne se montrent pas absolument identiques chez tous les individus*. Et si l'on ajoute à cela que chez le même individu l'immunité antitoxique une fois acquise ne demeure pas stable, qu'après avoir atteint un maximum, elle diminue plus ou moins rapidement, on se rend bien compte, dans ces conditions, de la possibilité de récidives de l'infection.

Par ailleurs, si l'immunité antitoxique est un facteur important, primordial même, de guérison, chez les malades traités par l'anastaphylotoxine, il n'est pas le seul. En effet divers facteurs peuvent intervenir pour annihiler la production de l'antitoxine. Tels sont, par exemple, ceux qui relèvent de certains états comme le diabète, l'azotémie ou de troubles endocriniens, notamment de troubles ovariens, et qui dans la furonculose, dans l'acné en particulier, peuvent favoriser l'infection, tout en étant capables d'entraver la formation et la production de l'antitoxine staphylococcique.

Par contre, d'autres facteurs, que l'on réunit sous l'appellation de « défenses naturelles » non spécifiques, en particulier la phagocytose, appuient et complètent l'immunité antitoxique spécifique. Comme nous l'avons montré à différentes reprises, dès que l'immunité antitoxique atteint un degré suffisamment élevé chez le malade traité par l'anatoxine staphylococcique, la défense cellulaire, la phagocytose jusqu'à paralysées par la présence et par l'action agressive de la toxine (*leucocydyne*), s'exercent à nouveau sans entrave et, sous la protection de l'antitoxine (*antileucocydyne*), remplissent leur fonction habituelle ; elles entrent en jeu d'une part pour atteindre les germes dans leur vitalité et les faire disparaître, d'autre part pour assurer la résorption des débris tissulaires et la réparation des lésions. Ainsi, grâce à l'appui des moyens de défense non spécifiques, l'immunité antitoxique se montre donc indirectement antimicrobienne. Cependant cet appui peut lui faire défaut. La défense naturelle peut se trouver en effet amoindrie ; dans certains états pathologiques la phagocytose peut être en déficience et alors l'organisme, malgré sa grande richesse en antitoxine staphylococcique, n'arrive pas à triompher de l'infection. Par contre, on conçoit fort bien que les réactions naturelles de l'organisme étant vigoureuses, la guérison peut survenir alors que la teneur en antitoxine spécifique se montre relativement faible.

Nous trouvons donc dans les considérations qui précèdent l'explication du rôle des différents facteurs intervenant dans le traitement anatoxique des staphylococcies « externes » ; le rôle de l'immunité antitoxique développée chez les malades par l'anastaphylotoxine apparaissant bien en définitive comme primordial.

Ainsi l'étude clinique et sérologique complète de plus de 500 cas d'affections staphylococciques variées du revêtement cutané et qui ont été traitées par l'anastaphylotoxine, permet, en premier lieu, de confirmer l'efficacité de la nouvelle thérapeutique. Cette efficacité est rendue plus grande encore grâce à certains perfectionnements apportés à la technique, par exemple, l'emploi d'une anatoxine (non diluée) de valeur antigène relativement élevée et aussi la pratique des injections à cinq jours d'intervalle.

Une étude aussi vaste, jointe à certains résultats d'ordre expérimental précédemment acquis, apporte de nouvelles précisions quant au mode d'action du traitement anatoxique. Il apparaît bien que c'est grâce à l'immunité antitoxique engendrée par l'anatoxine staphylococcique et qui est complétée par les moyens de défense non spécifique (phagocytose en particulier), que l'organisme réussit à triompher de l'infection due au staphylocoque. Dans un pourcentage à la vérité très restreint de cas, l'immunité antitoxique est contrariée dans son développement et dans son rôle par certains états pathologiques (diabète, troubles endocriniens, etc.), qui par ailleurs favorisent l'infection. Mais, dans la très grande majorité des cas, l'immunité antitoxique et les moyens naturels de défense de l'organisme traité s'exercent sans entrave pour aboutir à la guérison totale et rapide des staphylococcies.

CONCLUSIONS

I. — Des souches sélectionnées de staphylocoques ensemencées sur un milieu convenable donnent à l'heure actuelle une exotoxine vraie qui hémolyse les globules rouges, produit des lésions nécrotiques au niveau des téguments et qui tue le lapin, à faible dose, en injection intra-veineuse.

II. — La toxine peut être transformée en dérivé anatoxique qui est inoffensif pour l'homme et les animaux et qui possède des propriétés antigènes. L'anatoxine est aisément titrable. Seuls les échantillons ayant une valeur antigène suffisamment élevée nous ont paru efficaces en thérapeutique.

III. — Utilisée à l'Hôpital Pasteur depuis deux ans, l'anatoxine se montre un agent thérapeutique de premier ordre dans le traitement de la furonculose, des pyodermites, du sycosis, de l'ecthyma et de l'onchocercose à staphylocoques. L'acné est également influencée, mais les succès sont en général moins nets. Certaines guérisons complètes ont cependant été obtenues.

Les réactions dues au traitement sont peu importantes. Les accidents signalés jusqu'ici sont exceptionnels et ne semblent pas devoir être attribués d'une manière certaine à l'anatoxine staphylococcique.

IV. — De nombreux cliniciens ont confirmé nos essais et se sont montrés satisfaits de l'emploi de l'anatoxine.

V. — L'anatoxine constitue sans doute un moyen de lutte intéressant contre l'ostéomyélite et les septicémies staphylococciques. Plusieurs communications le prouvent. Mais il faut multiplier les observations pour se faire une opinion définitive.

VI. — Les injections d'anatoxine entraînent l'apparition et le développement dans le sérum d'une antitoxine spécifique, facilement dosable.

VII. — L'antitoxine semble bien constituer, d'après nos recherches expérimentales et cliniques, le facteur primordial de l'immunité antistaphylococcique.

L'antitoxine régit d'une manière assez fidèle l'état clinique. Le malade guérit généralement quand le titre du sérum en antitoxine est élevé. Ce titre est d'autant plus élevé qu'on rapproche les injections d'anatoxine (quatre jours d'intervalle en moyenne), et que l'on injecte d'autres vaccins en mélange avec l'anatoxine. C'est là, une nouvelle preuve de la valeur des vaccinations associées.

VIII. — L'immunité antitoxique apparaît très rapidement, souvent dès le deuxième jour. Elle atteint son maximum trois ou quatre jours après la fin du traitement. Elle s'abaisse alors légèrement pour se stabiliser durant plusieurs mois.

IX. — L'action de l'antitoxine peut s'expliquer par la neutralisation dans l'organisme du poison élaboré par le staphylocoque, ce qui permet à la défense cellulaire de s'exercer sans entrave.

Dans un pourcentage de cas très restreint, l'immunisation antitoxique est contrariée par certains états pathologiques (diabète, troubles endocriniens).

Mais, le plus souvent, l'immunité antitoxique et les moyens naturels de défense de l'organisme entraînent la guérison rapide et durable des staphylococcies.

Vu :
LE DOYEN,
ROUSSY.

Vu :
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
ABRAMI.

Vu et permis d'imprimer :
LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,
S. CHARLETY.

BIBLIOGRAPHIE

- C. AJO. — Sur la valeur de la réaction de déviation du complément pour l'étude des anticorps staphylococciques et des anticorps normaux en général. *C. R. Soc. Biolog.* 1936, t. 122, n° 18, p. 276.
- F. BALSAMELLI. — Action des toxines staphylococciques et dysentériques (Shiga) et des staphylocoques vivants inoculés après leur enrobage dans la lanoline ou dans un mélange de cholestérine et d'huile d'olive. *Bollett. Soc. Intern. Microb. Sez. Ital.* 1935, t. 7, pp. 203 et 283.
- M. BARIÉTY. — Les septicémies à staphylocoques. *Sem. Hôpit. Paris* 1936, n° 4, p. 91.
- O. BIANCHINI. — Lesioni sperimentali da tossine tifiche e da tossine stafilococciche. *Giorn. Batt. e Imm.* 1936, VXI, p. 580.
- J.-W. BIGGER. — The production of staphylococcal hemolysin with observations on its mode of action. *Journ. Path. Bact.* 1933, t. 36, p. 87.
- J.-W. BIGGER, C.-R. BOLAND and R.-A. O'MEARA. — A new method of preparing staphylococcal hemolysin. *Journ. Path. Bact.* 1927, t. 30, p. 271.
- L. BIRCH-HIRSCHFELD. — Ueber die Wirksamkeit der Extrakte von auf Zellophanagar gezüchteten Staphylokokken. *Zeitsch. f. Immunitätsf. und exper. Therap.* 1934, t. 81, p. 260.
- J.-E. BLAIR et F.-A. HALLMAN. — Staphylococcal antihemolysin in osteomyelitis and other staphylococcal infections. *Proc. Soc. Exp. Biol.* 1935, t. 33, p. 382.
- Staphylococcal antihemolysin-Titers following staphylococcal toxoid in chronic osteomyelitis. *Proc. Soc. Exp. Biol. a Med.* 1936, t. 34, p. 637.
- J.-E. BLAIR. — Rationale of Toxoid Therapy in Staphylococcal Infections, with reference to serologic grouping of staphylococci. *Second Internat. Congress f. Microbiol. London 1936. Abstracts of communications*, p. 300.
- A. BLOCH, LARROQUE et Ch. GRUPPER. — Ostéomyélite du maxillaire supérieur chez le nourrisson ; traitement par l'anatoxine staphylococcique. *Bull. Soc. Médic. Hôpit., Paris* 1936, n° 10, p. 455.

- A. BOCAGE et P. MERCIER. — Le traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine spécifique et son contrôle sérologique. *Bullet. Soc. franç. Dermatol. et Syphiligr.* 1935, n° 6.
- L'intradermo-réaction à la toxine staphylococcique chez l'homme. *C. R. Soc. Biolog.* 1936, t. 121, n° 10, p. 937.
- Innocuité de l'anatoxine staphylococcique et formule sanguine des vaccinés. *C. R. Soc. Biolog.* 1936, t. 122, n° 25, p. 1270.
- L'intradermo-réaction à la toxine staphylococcique chez l'homme. *Bullet. Soc. Franç. Dermatol. et Syphiligr.* 1936, n° 8, p. 1578.
- H. BONNET et ST.-THIEFFRY. — Production de la toxine staphylo-injectée dans le canal rachidien chez le lapin. *C. R. Soc. Biolog.* 1934, t. 117, n° 35, p. 866.
- H. BONNET et SAINT-THIEFFRY. — Production de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.* 1935, t. 118, n° 11, p. 1062.
- H. BONNET, ST.-THIEFFRY et C. MONTEFIORE. — Réaction de fixation du complément dans les infections staphylococciques. *C. R. Soc. Biolog.* 1935, t. 120, n° 39, p. 1058.
- Action du sérum antistaphylococcique dans l'infection staphylococcique expérimentale. *C. R. Soc. Biolog.* 1936, t. 122, n° 24, p. 1004.
- L.-M. BRYCE and F.-M. BURNET. — Natural Immunity to staphylococcal toxin. — *Journ. Path. Bact.* 1932, t. 35, p. 183.
- L.-M. BRYCE and P.-M. ROUNTREE. — The production of β -Toxin by staphylococci. *Journ. Path.* 1936, t. 43, p. 173.
- E.-L. BURKY. — Studies on cultures and broth filtrates of staphylococci. I-IV. *Journ. Imm.* 1933, t. 24, p. 93 and t. 25, p. 419.
- Production in rabbit of hypersensitive reaction to lens, rabbit muscle and low ragweed extracts by action of staphylococcal toxin. *Journ. Allergy* 1934, t. 5, p. 466.
- F.-M. BURNET. — The exotoxin of staphylococcus pyogenes aureus. *Journ. Path. Bact.* 1929, t. 32, p. 717.
- The production of staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.* 1930, t. 33, p. 1.
- The interactions of staphylococcus toxin, anatoxin and antitoxin. *Journ. Path. Bact.* 1931, t. 34, p. 471.
- The flocculation reaction with staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.* 1931, t. 34, p. 759.
- F.-M. BURNET and M. FREEMAN. — The process of formol detoxication. Experiments with purified staphylococcal toxin. *Journ. Path. Bact.* 1932, t. 35, p. 477.

- F.-M. BURNET and C.-H. KELLAWAY. — Recent work on staphylococcal toxins with special reference to interpretation of Bundaberg fatalities. *Med. Journ. of Austral.* 1930, n° 2, p. 295.
- M. CALCINAL. — Azioni leucocitarie e produzione di anticorpi-Nota 2 : Tossina e anatossina stafilococcica. *Bollett. dell'Institut. Sierot. Milan* 1936, n° 2, p. 87.
- S. CAMINITI. — L'anatossivaccinazione nelle affezioni stafilococciche. *Atti e mem. d. Ac. med. lombarda., Sez. di Chirurg.* 1936, n° 5, p. 183.
- E. CARLINFANTI. — Présence d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle et réaction dermique aux antigènes staphylococciques chez le cobaye. *C. R. Soc. Biolog.* 1935, t. 120, n° 38, p. 942.
- Les anticorps déviant le complément en présence d'antigènes staphylococciques (toxine, anatoxine, germe) chez les animaux normaux et immunisés. *C. R. Soc. Biolog.* 1935, t. 120, n° 39, p. 1055.
- J. CAROLI et G. BONIS. — Septicémie staphylococcique guérie par le sérum et l'anatoxine staphylococcique. *Bullet. Soc. Méd. Hôpit. Paris*, 1935, n° 26, p. 1396.
- J. CELAREK et Mlle B. FEJGIN. — Sur le rapport entre la staphylotoxine et les toxines des anaérobies de la gangrène gazeuse. *Soc. Biol. Varsovie*, in *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 16, p. 133.
- Au sujet de la vaccinothérapie staphylococcique en connexion avec la staphylotoxine. *Soc. Biol. Varsovie*, in *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 16, p. 137.
- G. F. CHIALE. — Fenomeni d'immunizzazione nella stafilamicosis cutanea. *Gior. ital. di dermat. e sif.*, 1934, t. 75, p. 1487.
- A. CHIATELLINO et G. ROVASINI. — Ricerche sulla dissociazione negli stafilococchi. *Bollett. Is. sierot. Milan*, 1934, n° 10, p. 815.
- D. COMBIESCO, G. ISTRATI et N. COMBIESCO. — Recherches sur l'exotoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biol.*, 1933, t. 114, n° 30, p. 292.
- Sur les propriétés antihémolytiques et antinécrotiques d'un sérum antistaphylococcique chez le cheval. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 119, n° 21, p. 626.
- D. COMBIESCO, G. ISTRATI, A. POP, N. COMBIESCO et M. ILIESCO. — Action du sérum antistaphylococcique dans l'infection staphylococcique expérimentale du lapin. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 2, p. 177.

- D. COMBIESCO et C. POPESCO. — Données expérimentales sur le traitement spécifique des septicémies staphylococciques. *Bullet. Acad. Méd. Roumanie*, 1936, t. 1, n° 3, p. 394.
- J. COMBY. — L'anatoxine staphylococcique. *Arch. médic. Enfants*, 1936, t. 39, n° 9, p. 601.
- J. I. CONNOR. — Staphylococcal infections of the skin and their treatment. *Brit. Med. Journ.*, 1935, p. 1195.
- J. I. CONNOR and M. McKIE. — A study of the antihæmolytic titre of man and animals following staphylococcal infection. *Journ. Path. Bact.*, 1933, t. 37, p. 353.
- Treatment of superficial staphylococcal infections by toxoid. *Brit. Journ. Derm.*, 1934, t. 46, p. 20.
- Th. CORNBLEET and H. RATTNER. — Staphylococcus toxoid. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1934, t. 102, p. 1780.
- R. CROSNIER. — Traitement de la staphylococcie. *Rev. Méd.*, 1936, n° 3, p. 148.
- J. COULON. — Sur le traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine staphylococcique. *Ann. belges de Méd. Tropic.* (à paraître).
- N. DANBOLT. — Skrifter utgitt av Det Norske Videnskaps. Akademi. Oslo I. Mat. Natur. Klass., 1931, n° 10.
- R. DEBRÉ, H. BONNET, St. THIEFFRY et C. SABETAY. — Réaction intra-dermique à la toxine staphylococcique chez l'homme. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 119, n° 23, p. 793.
- R. DEBRÉ, P. P. LÉVY, L. CHALARD et H. BONNET. — L'anatoxine staphylococcique. Son emploi dans un cas de staphylococcémie grave, à foyers multiples, terminé par la guérison. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit. Paris*, 1935, n° 25, p. 1334.
- R. DEBRÉ, H. BONNET et St. THIEFFRY. — L'anatoxine staphylococcique. *Paris Médical*, 1936, n° 23, p. 494.
- R. DEBRÉ, J. LEVEUF et H. BONNET. — A propos de l'anatoxine staphylococcique. *Acad. de Chirurg.*, 22 janv. 1936.
- A. DELAUNAY. — L'exotoxine staphylococcique. *Gaz. Hôpit. Nantes*, 1936, n° 11.
- J. DESCATZEAUX et R. RICHOU. — Recherches sur l'immunité anti-staphylococcique naturellement acquise chez différentes espèces animales. *Bullet. Acad. Vétérin. France*, 1935, t. 3, n° 7.
- L.-Ch. DESROSIERS. — Contribution à l'étude des septicémies à staphylocoques. *Thèse Facult. Médec. Paris*, 1936 (Jouve et Cie).
- M. DJOURICHITCH. — Sur la présence de staphylocoques toxigènes et d'antitoxine staphylococcique chez le cobaye neuf. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 21, p. 609.

- La réaction locale provoquée par l'inoculation de staphylocoques chez le cobaye neuf et le cobaye vacciné au moyen de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 25, p. 1168.
- C. E. DOLMAN. — Pathogenic and antigenic properties of staphylococcus toxin. *Canad. Publ. Heal.*, 1932, p. 125.
- The relationship between the hemolytic and toxigenic properties of staphylococcus cultures. *Trans. Roy. Soc. Canad.*, 1932, t. 26, p. 309.
- Treatment of localised staphylococci infections with staphylococcus toxoid. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1933, t. 100, p. 1007.
- Ingestion of staphylococcus exotoxin by human volunteers. *Journ. Infect. Dis.*, 1934, t. 55, p. 172.
- Clinical uses of staphylococcus toxoid. *The Lancet*, 1935, t. 228, p. 306.
- C. E. DOLMAN et J. S. KITCHING. — Test for innocuity and antigenic potency of staphylococcus Toxoid. *Journ. Path. and Bact.*, 1935, t. 41, p. 137.
- J. DU CASTEL. — A propos des staphylococcies cutanées. *Archiv. Hospital*, 1934, p. 49.
- J. DUMAS. — Etude sur les staphylocoques dorés. *Annales Institut Pasteur*, 1914, t. 28, p. 213.
- M. DUVOIR, L. POLLET, H. BOULEY et Mlle HUGUET. — Collapsus mortel au cours d'un traitement par l'anatoxine staphylococcique. *Bullet. Soc. Méd. Hôpit. Paris*, 1936, n° 8, p. 344.
- W. EHRLICH und R. WOHLRAB. — Reaktionen des Gefäßshindgewes nach intravenösen Staphylokokken Infektionen. *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1934, t. 93, p. 321.
- E. EICHORN et R. RICHOU. — Recherches sur les vaccinations associées (antitétanique et antistaphylococcique). *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 4, p. 309.
- V. FINUCCI. — Sul corso dell' infiammazione nell' infezione locale da stafilococchi piogeni in cavie in avitaminosi. *Arch. p. l. Scienze Mediche*, 1934, n° 2, p. 53.
- A. FLAUM and J. FORSSMAN. — Studies in staphylococci. Experimental investigations of staphylolysin. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1936, t. 13, p. 263.
- A. FLEMING and I. H. MACLEAN. — On the use of staphylococcus antitoxin, toxoid and vaccine. *Sec. Intern. Congress f. Microb. London*, 1936, Abstracts of comm., p. 301.
- J. FORSSMANN. — Staphylolysinstudien II et III. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1934, t. 11, pp. 214 et 452.

- Studies in staphylococci IV. Staphylococcus immunity. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1935, t. 12, p. 530.
- Ueber die Ursachen der Staphylokokkenimmunität. *Acta Path. et Microb. Scand.*, 1936, suppl. XXVI, p. 116.
- Immunity against staphylococci. *Sec. Intern. Congress f. Microb. London, 1936, Abstracts of comm.*, p. 300.
- E. FRANCO. — L'anatossina stafilococcica. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1936, t. 17, p. 95.
- D. GALANSINO. — Ricerche sperimentali sulla localizzazione elettiva dello stafilococco. *Giorn. Batt. e. Imm.*, 1933, t. 5, p. 945.
- J. GATÉ, P. CUILLERET et G. CHANIAL. — L'anatoxine staphylococcique. A propos de 18 cas traités à l'Ambulance de l'Antiquaille. *Journ. de Méd. Lyon*, 1936, n° 393, p. 381.
- O. GENGOU. — Contribution à l'étude de l'action du staphylocoque sur le plasma oxalaté et sur le fibrinogène. *Ann. Inst. Pasteur*, 1933, t. 51, p. 14.
- Nouvelle contribution à l'étude des propriétés cytolytiques et toxiques des cultures staphylococciques. *Arch. Intern. Méd. Expér.*, 1935, t. 9, p. 413.
- De l'action des sérétions staphylococciques sur les hémotoblastes. Leur rôle dans la production des thrombi post-opératoires. *Ann. Inst. Pasteur*, 1935, t. 54, p. 428.
- J. GILCHRIST et M. J. WILSON. — Staphylococci infections in diabetes mellitus, with special reference to use of toxoid. *Journ. Canad. Med. Assoc.*, 1934, t. 30, p. 353.
- A. T. GLENNY, and M. STEVENS. — Staphylococcus toxins and antitoxins. *Journ. Path. Bact.*, 1935, t. 40, p. 201.
- K. GOADBY. — The antigenic properties of different fractions of staphylococcus. *Journ. Path. Bact.*, 1932, t. 35, p. 657.
- J. M. GOMEZ, J. DE CISNEROS et Y. L. O. URGOITI. — Estudio critico y experimental de la toxina y anatoxina estafilococica. *Arch. de Med. Cirg. y Esp.*, 1935, n° 729, p. 195.
- J. M. GOMEZ, J. DE CISNEROS et F. CABRERO GOMEZ. — Naturaleza de la inmunidad antiestafilococica. *Revista Iby*, 1936, n° 1.
- A. DI GRAZIA. — Effetti della reiniezione di germi sulla batteriemia stafilococcica sperimentale. *Giorn. Batt.*, 1936, t. 52, p. 52.
- H. GROSS. — Ueber Bildung und Nachweis des Staphylokokkentoxins. *Zeits. f. Hyg.*, 1929, t. 109, p. 479.
- Das Filtrathämolyisin der Staphylokokken. *Zblatt f. Bakter.* 1931, t. 123, p. 212.

- Das Toxin des *Staphylococcus pyogenes aureus*. *Klin. Wochens.*, 1932, n° 35.
- Die experimentellen Grundlagen einer Serumtherapie der Osteomyelitis. *Klin. Woch.*, 1933, t. 12, p. 1990.
- Ueber die Beauchbarkeit und den diagnostischen Wert der Antistaphylolysin. *Klin. Woch.*, 1933, t. 12, p. 907.
Die Wertbestimmungsmethoden des antitoxischen Staphylokokkenserums. *Zeit. f. Imm. u. Exp. Therap.*, 1933, t. 79, p. 163.
- P. HARTLEY and M. LLEWELLYN SMITH. — Staphylococcal antitoxin. *Quart. Bullet. Health Organiz. League of Nations special no*, 1935, p. 68.
- L. HERTERT and J. CLINE. — A technic for the estimation of the antistaphylolysin content of human sera. *Journ. Bact.*, 1936, t. 31, p. 106.
- A. HOLM, J. F. ANDERSON and G. F. LEONHARD. — Combined staphylococcal endo and exoantigen. *Proc. Soc. exper. Biol. Med.*, 1936, t. 34, p. 502.
- H. H. HOPKINS and E. L. BURKY. — Increased reactivity of skin to staphylococcal toxin in patients with lupus erythematosus. *Arch. Derm. Syph.*, 1936, t. 33, p. 1060.
- W. A. JAMIESON and H. M. POWELL. — Immunology of staphylococcus toxin. *Amer. Journ. Hyg.*, 1934, t. 29, p. 246.
- L. A. JULIANELLE et C. W. WIEGHARD. — The immunological specificity of staphylococci. *Journ. Exp. Med.*, 1935, t. 62, n° 1, pp. 11, 23 et 31.
- D. J. KINDEL et M. J. COSTELLO. — Staphylococcus toxoid in the treatment of pustular dermatoses. *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 1934, t. 102, p. 1287.
- J. S. KITCHING and L. N. FARRELL. — Staphylococcal immunity. *Amer. Journ. Hyg.*, 1936, t. 24, p. 268.
- R. KLABER. — Specific and non specific treatment of boils : resultats by staphylococcal toxoid. *The Lancet*, 1936, t. 231, p. 784.
- J. KOBÁK et J. PILOT. — Skin reactivity of mothers and infants to staphylococcus aureus filtrate and vaccine. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1931, t. 28, p. 584.
- O. KOMKOWA et A. LAWROWA. — La toxine staphylococcique. *Journ. Microb. epid. et Imm.*, 1935, t. 14, p. 26 (en russe) ; *Analyse in Bullet. Inst. Pasteur*, 1936, n° 15, p. 765.
- G. F. LEONHARD and A. HOLM. — A method for the production of staphylococcus toxin and toxoid. *Journ. Bact.*, 1935, t. 24, p. 45.

- LINSER. — Staphylokokken Vakzination. *Therap. d. Gegenw.*, 1934, t. 75, p. 313.
- J. LESIEUR. — *Thèse Facul. Méd. Paris*, 1936.
- F. LUCCIONI et J. BLANCHARD. — Sur l'action de l'anatoxine staphylococcique de Ramon dans un cas de staphylococcémie à forme grave. *Marseille Médical*, 1936, n° 15, p. 734.
- F. MAGRASSI. — L'Immunità locale, tissulare cellulare. *Istitut. sieroterap. Milan*, 1935.
- T. MALLORY a. MARBLE. — Local immunization of rabbits to cutaneous infection with staphylococcus aureus. *Journ. exp. Med.*, 1925, t. 42, p. 465.
- C. MARTELLI. — La vaccinoterapia con l'anastafilotossina. *Rinascenz. Med.*, 1935, n° 15, p. 341.
- MAURIC. — Contribution à l'étude des pyélonéphrites à staphylocoques. *Thèse Faculté Médec. Bordeaux*, 1934-1935.
- P. MERCIER et G. ROUËSSÉ. — L'anatoxine staphylococcique dans le traitement de la furonculose et autres staphylococcies cutanées. *Arch. Médic. Angers*, 1936, n° 4, p. 49.
- Pr. MERKLE, R. WAITZ et R. PERNOT. — Staphylococcémie grave ; injections d'anatoxine ; transfusions, guérison. *Bullet. Soc. Méd. Hôpit. Paris*, 1936, n° 10, p. 459.
- L. MICHELAZZI. — Il fenomeno di Sanerelli-Shwartzman nell'infezione stafilococcica. *Bullett. d. Ist. sierot. Milan*, 1935, t. 14, p. 105.
- F. C. MINETT. — Staphylococci from animals in particular reference to toxin production. *Journ. Path. Bact.* 1936, t. 42, p. 247.
- MIRAILLE. — Septico-pyohémie à staphylocoques. Action heureuse de l'anatoxine staphylococcique. *Acad. de Chirurg.*, 1^{er} juillet 1936.
- D. S. MURRAY. — Staphylococcus toxoid. *The Lancet*, 1935, 9 février, p. 303.
- NEISSER et WECHSBERG. — Ueber das Staphylotoxin. *Zeisch. f. Hyg.*, 1901, t. 36, p. 299.
- G. NEGRO. — Immunità nell' antafilassi. *Giorn. di batt. e imm.*, 1936, t. 16, p. 213.
- P. NÉLIS. — Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1933, t. 113, n° 17, p. 7.
- Action de certains corps chimiques sur la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1933, t. 114, n° 32, p. 598.
- Production expérimentale de paralysies périphériques par la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1934, t. 117, n° 34, p. 756.
- Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. *Annales Institut Pasteur*, juin 1934, t. 52, p. 597.

- L'immunité antitoxique staphylococcique. *Revue d'Immunologie*, mars 1935, t. 1, n° 2, p. 152.
- Action du sérum antistaphylococcique sur les paralysies staphylococciques expérimentales du lapin. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 118, n° 3, p. 212.
- Infection expérimentale et immunité antitoxique staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 118, n° 14, p. 1384.
- La vaccinothérapie par l'anastaphylotoxine. *Presse Médicale*, 1935, 17 juillet, n° 57.
- Nouveau milieu de culture pour la production de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 8, p. 724.
- Sur l'existence d'une paratoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 9, p. 808.
- P. NÉLIS et H. BONNET. — Mécanisme d'action de la toxine staphylococcique injectée dans le canal rachidien (région sous-occipitale) du lapin. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 118, n° 2, p. 136.
- P. NÉLIS et BOUCKAERT. — Action cardiaque de la toxine staphylococcique chez le lapin et chez le chien. *C. R. Soc. Biolog.*, 1933, t. 113, n° 26, p. 1157.
- P. NÉLIS et E. PICARD. — Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique. Etude anatomo-pathologique des lésions aiguës provoquées par ce poison. *C. R. Soc. Biolog.*, 1933, t. 113, n° 28, p. 1321.
- Sur la toxicité de certains mélanges neutres, toxine, antitoxine staphylococciques. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 120, n° 34, p. 610.
- P. NÉLIS, E. PICARD et F. DE MUNTER. — L'anastaphylotoxine dans le traitement de la furonculose. *Rev. Belge des Sc. Médic.*, 1935, n° 6, p. 482.
- P. NÉLIS et PONCELET. — L'antitoxine staphylococcique naturelle chez l'homme. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 118, n° 4, p. 312.
- P. NÉLIS et W. DE WEERDT. — L'influence de la toxine staphylococcique sur la formule sanguine du lapin. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 120, n° 32, p. 394.
- L'influence de l'anatoxine staphylococcique sur la formule sanguine du lapin. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 123, n° 29, p. 459.
- M. NICOLLE et CESARI. — Etudes sur les staphylocoques dorés. *Ann. Institut Pasteur*, 1914, t. 28, p. 219.

- Ph. PAGNIEZ, A. PLICHET et Ch. RENDU. — Staphylococcémie grave traitée et guérie par l'anatoxine. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit. Paris*, 1936, n° 27, p. 1318.
- P. N. PANTON and F. C. VALENTINE. — Staphylococcal Toxin. *The Lancet*, 1932, t. 1, p. 506.
- P. N. PANTON. — Staphylococcal infection. *The Lancet*, 1932, 5 nov., p. 1019.
- P. N. PANTON, F. C. VALENTINE et V. DIX. — Staphylococcal infection and antitoxin treatment. *The Lancet*, 1931, t. 221, p. 1181.
- H. J. PARISH, R. O' MEARA et W. H. CLARK. — The clinical investigation of staphylococcal toxin, toxoid and antitoxin. *The Lancet*, 1934, t. 226, p. 1054.
- H. J. PARISH and W. H. CLARK. — Staphylococcal toxin and antitoxin. *Journ. Path. a. Bacter.*, 1931, t. 34, p. 593, et 1932, t. 35, p. 251.
- J. PARKER et E. BANZHAF. — Production of staphylococcus antitoxin in horses. *Journ. of Immunol.*, 1927, t. 13, p. 215.
- J. PARKER. — The production of an exotoxin by certain strains of staphylococcus aureus. *Journ. of Exp. Med.*, 1924, t. 40, p. 761.
- J. PARKER, J. HOPKINS et A. GUNTHER. — Further studies on the production of staphylococcus aureus toxin. *Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med.*, 1925, t. 23, p. 344.
- J. PARKER et A. GUNTHER. — Differentiation between certain toxic properties of filtrates of hemolytic staphylococcus aureus. *Journ. Exp. Med.*, 1931, t. 54, p. 315.
- R. M. PIKE. — The depression of phagocytosis products of staphylococci. *Journ. Immunol.*, 1934, t. 26, p. 69.
- V. PODETTI. — Equilibrii delle difese immunitarie dell' organismo. Infezione sperimentale da stafilococco nel coniglio sotto narcosi da cloroformio. *Giorn. Batt. e Imm.*, 1934, n° 2, p. 250.
- R. PAZZAGLI e R. ZAMBELLI. — Rapporti fra traumi contusivi ed infezioni da stafilococco e da piocianeo. *Policlin. Sez Chir.*, 1934, n° 1, p. 28.
- G. RAMON. — Sur la production de la toxine et de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 5, p. 375.
- Les anatoxines diphtériques, tétaniques, staphylococciques dans leurs applications. Les vaccinations associées. Renseignements pratiques. *Echo Médical du Nord, numéro spécial*, 31 mai 1936.

- G. RAMON et P. NÉLIS. — L'immunisation anti-staphylococcique au moyen de l'anastaphylotoxine. *C. R. Soc. Biolog.*, 1934, t. 116, n° 27, p. 1250.
- G. RAMON, P. NÉLIS et H. BONNET. — Sur la floculation dans les mélanges de toxine staphylococcique et de sérum spécifique, son aspect, ses caractéristiques, sa signification. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 119, n° 23, p. 787.
- G. RAMON, H. BONNET, P. NÉLIS, R. RICHOU et St. THIEFFRY. — Sur une méthode d'évaluation du pouvoir antigène de la toxine staphylococcique par la floculation spécifique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 119, n° 23, p. 790.
- G. RAMON, P. NÉLIS et R. RICHOU. — Production de l'immunité chez le lapin au moyen d'instillations de toxine staphylococcique dans le sac conjonctival ; nature de cette immunité. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 118, n° 8, p. 738.
- Sur la neutralité du mélange floculant toxine-antitoxine staphylococciques. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 119, n° 27, p. 1306.
- G. RAMON, A. BOCAGE, R. RICHOU et P. MERCIER. — L'anatoxine staphylococcique et son emploi dans le traitement spécifique de certaines affections dues au staphylocoque. *Presse Médicale*, 17 juillet 1935, n° 57.
- G. RAMON, A. BOCAGE, P. MERCIER et R. RICHOU. — L'anatoxine staphylococcique dans le traitement des affections dues au staphylocoque. *Presse Médic.*, 1^{er} et 19 février 1936, nos 10 et 15.
- G. RAMON, A. BOCAGE, R. RICHOU et P. MERCIER. — Etude sérologique et clinique de l'immunité dans l'anatoxithérapie staphylococcique. Résultats. Conséquences. *Revue Immunolog.*, 1936, t. 2, n° 6, p. 551.
- G. RAMON, A. BERTHELOT et Mlle G. AMOUREUX. — Sur un nouveau milieu de culture pour la production de la toxine staphylococcique. *C. R. Acad. des Sc.*, 1936, t. 102, p. 515.
- G. RAMON et R. RICHOU. — Du pouvoir antigène de la toxine et de l'anatoxine staphylococcique. Sa résistance à la chaleur. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 120, n° 31, p. 290.
- Sur le dosage de la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 5, p. 379.
- Sur le contrôle de l'innocuité et sur le dosage de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 6, p. 517.

- L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez le cobaye et chez le lapin, suivant leur provenance, leur habitat, leur race ; conséquences théoriques et pratiques. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 7, p. 621.
- Réactions de certains lapins à des mélanges neutres de toxine et d'antitoxine staphylococciques ; phénomènes d'hypersensibilité naturellement acquise. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 11, p. 1064.
- G. RAMON, R. RICHOU et J. DESCAZEUX. — Sur la présence d'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 119, n° 25, p. 1070.
- L'antitoxine staphylococcique d'origine naturelle chez l'homme et chez différentes espèces animales. *Revue Immunolog.*, 1935, t. 1, n° 5, p. 401.
- G. RAMON, H. BONNET, P. NÉLIS et R. RICHOU. — Sur la production du sérum antistaphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 24, p. 1002.
- G. RAMON, Mlle ERSER et R. RICHOU. — Sur la présence simultanée d'antitoxine staphylococcique et d'antitoxine diphtérique d'origine naturelle chez le singe. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 4, p. 285.
- G. RAMON, R. RICHOU et M. DJOURICHITCH. — Sur l'influence des conditions de vie dans l'acquisition de l'immunité antistaphylococcique naturelle chez le cobaye. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 15, p. 1559.
- Nouvelles recherches sur l'immunité antistaphylococcique naturellement acquise chez le cobaye. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 21, p. 606.
- Du rôle de l'infection staphylococcique et de la contagion dans l'acquisition de l'immunité antitoxique spécifique. Démonstration expérimentale. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 21, p. 611.
- Sur l'immunité antistaphylococcique provoquée par l'antitoxine staphylococcique et par différents antigènes vis-à-vis de l'infection expérimentale par le staphylocoque. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 25, p. 1164.
- Sur l'immunité antistaphylococcique naturelle chez le cobaye et chez le lapin. Etude expérimentale. *Revue Immunolog.*, 1936, t. 2, n° 5, p. 482.

- Sur le mécanisme de l'immunité conférée par l'anatoxine staphylococcique à l'égard de l'infection par le staphylocoque virulent. Démonstration expérimentale. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 25, p. 1164, et *Deuxième Congrès de Microbiol.*, Londres, 1936.
- G. RAMON, R. RICHOU, L. NICOL et A. LUPU. — Etude comparée de diverses immunités antitoxiques d'origine naturelle chez le cheval. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 121, n° 6, p. 521.
- G. RAMON, Ch. GERNEZ, R. RICHOU et Chr. PANNEQUIN. — Recherches sur le développement de l'immunité antitoxique et sur les conditions optima de l'immunisation dans l'anatoxithérapie staphylococcique chez l'homme. *Revue Immunolog.*, 1936, t. 2, n° 6, p. 566.
- S. DE RENZI. — Action de l'autolysat leucocytaire sur le pouvoir antigène de l'anatoxine staphylococcique. *Bollett. Soc. Intern. di Microb. Sez. Ital.*, 1935, t. 7, p. 369.
- Rapport de la commission chargée d'examiner le mémoire présenté par M. NÉLIS et intitulé : Contribution à l'étude de la toxine staphylococcique et de ses dérivés, antitoxine et anatoxine staphylococciques. *Bullet. Acad. roy. de médéc. de Belgique*, 1935, t. 15, p. 508.
- R. H. RIGDON. — Early lesions following intravenous administration of filtrable toxin ; study on dog and rabbit. *Arch. Path.*, 1935, t. 20, p. 201.
- J. SANCHEZ COSIVA et ALISEDO. — Sobre la anatoxina estafilococica. *Actas Dermosifiligr.*, 1936, n° 6.
- A. R. SARTORY et J. MEYER. — Recherches sur l'agglutination de souches staphylococciques isolées de pyélites. *Bullet. Acad. Médéc.*, 1936, n° 28, p. 122.
- L. SAUVÉ. — L'anatoxine staphylococcique en chirurgie. *Echos de la Médéc.*, 1936.
- L'anatoxine staphylococcique en chirurgie. *Acad. de Chirurg.*, 22 janv. 1936.
- J. SCHWARTZ. — Action de l'huile d'œillette et de l'huile cholestérinée sur la toxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1936, t. 122, n° 24, p. 1006.
- W. SEIFFERT. — Das Staphylotoxin. *Zentralbl. f. Baktériol. I. Orig.*, 1935, t. 135, p. 99.
- S. DE SÈZE. — L'anatoxine staphylococcique. *Rev. Médic. Franç.*, 1936, n° 5, p. 419.
- M. LLEWELLYN SMITH. — The essay of antigens with special references to staphylococcus toxoid. *Journ. Path. a. Bact.*, 1936, t. 42, p. 227.

- J. F. SMITH. — Factor of immunity in furunculosis. *Brit. Journ. Derm.*, 1936, t. 48, p. 84.
- SOUPAULT et BERNARDINI. — Un cas de septicémie à staphylocoques traité et guéri par l'anatoxine staphylococcique. *Acad. de Chirurg.*, 22 janv. 1936.
- P. F. STOOKEY and L. A. SCARPELLINO. — Dermonecrotic properties of staphylococcus filtrates. *South. Medic. Journ.*, 1935, t. 28, p. 188.
- H. SWIFT and M. P. SCHULTZ. — The synergization of staphylo-toxin and beef lens extracts in rabbits. *Journ. of Exp. Med.*, 1936, n° 5, p. 703.
- E. W. TODD. — A comparative serological study of streptolysins derived from human and from animal infections, with notes on pneumococcal haemolysin, tetanolysin and staphylococcus toxin. *Journ. Path. Bact.*, 1934, t. 39, p. 299.
- J. A. TOOMEY and S. FREEDLANDER. — Further experiences with non specific local cutaneous immunity to staphylococcus aureus. *Journ. Exp. Med.*, 1931, t. 53, p. 363.
- TOURAINÉ, RENAULT et BOYER. — Anémie pernicieuse aplastique après vaccination à l'anatoxine staphylococcique. *Soc. franç. Dermat. et Syph.*, 13 févr. 1936.
- J. TRAVASSOS. — Sur l'action de la toxine staphylococcique inoculée directement dans le cerveau du cobaye et du lapin. *C. R. Soc. Biolog.*, 1933, t. 114, n° 30, p. 369.
- Sur une nouvelle méthode de dosage de l'antitoxine staphylococcique. *C. R. Soc. de Biolog.*, 1933, t. 114, n° 30, p. 371.
- Pouvoir antigénique et propriétés de l'anatoxine staphylococcique. *C. R. Soc. Biolog.*, 1934, t. 117, n° 33, p. 717.
- Mém. Institut Butantan. *Sao Paulo Brésil*, déc. 1934.
- J. TROISIER, M. BARIÉTY et H. BROCARD. — L'érysipèlatoïde staphylococcique curable. *Presse Médic.*, 1936, p. 801.
- A. TZANCK, H. P. KLOTZ et AL. NEGREANU. — Contribution à l'étude du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine. Résultats, accidents, posologie. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit. Paris*, 1936, n° 8, p. 352.
- Etude comparée des résultats cliniques et sérologiques au cours du traitement des staphylococcies cutanées par l'anatoxine. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit. Paris*, 1936, n° 8, p. 355.
- Le mécanisme de la vaccinothérapie antistaphylococcique par l'anatoxine. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit. Paris*, 1936, n° 9, p. 396.

- A propos d'un cas de néphrite déclenchée par l'anatoxine staphylococcique. *Bullet. Soc. Médic. Hôpit. Paris*, 1936, n° 10, p. 452.
- F. C. VALENTINE. — Further observations on the role of the toxin in staphylococcal infection. *The Lancet*, 7 mars 1936, p. 526.
- L. E. WALBUM. — Studien ueber die Bildung der bakteriellen Toxine I. Mitt. Staphylolysin. *Bioch. Zeitschr.*, 1922, t. 129, p. 367.
- E. C. WEISE. — Staphylococcus toxin in treatment of furunculose. *Journ. Med. Assoc.*, 1930, t. 95, p. 3241.
- L. E. H. WHITBY. — The modern treatment of staphylococcal and pneumococcal infections. *The Lancet*, 1934 t. II, p. 779.
- The treatment of staphylococcal skin lesions with toxoid. *The Lancet*, 1936, p. 1454.
- W. WILLCOX. — Clinical Immunity. *The Lancet*, 1936, t. 231, p. 911.
- J. WRIGHT. — Staphylococcal leucocidin and antileucocidin. *The Lancet*, 1936, 2 mai, p. 1002.
- H. YOSHIDA. — Experimental demonstration of active immunity in cutaneous regions of rabbit to which coctigen had been previously applied. *Arch. f. jap. Chir.*, 1935, t. 12, p. 1312.
- Optimal application time of staphylococcic coctigen in salve to various cutaneous areas for prevention of infection of locus minoris resistentiae following intravenous injection of staphylococci. *Arch. f. jap. Chir.*, 1936, t. 13, p. 104.
- V. YOUREVITCH. — Pigmentation du derme du lapin et repousse du poil consécutives aux injections intradermiques de filtrats bactériens. *C. R. Soc. Biolog.*, 1935, t. 1, n° 12, p. 1145.

TABLE DES MATIERES

Introduction	11
Rappel historique	13
La toxine staphylococcique	17
L'anatoxine staphylococcique	27
Applications thérapeutiques	31
L'anatoxine dans l'ostéomyélite et les septicémies	79
Le sérum antistaphylococcique	102
Recherches sérologiques et immunologiques	107
Formation et durée de l'immunité antitoxique	123
Mécanisme de l'immunité	126
Conclusions	153
Bibliographie	155



IMPRIMERIE SPÉCIALE

DE

MM. VIGOT Frères



